Список літератури

1. Вивчення структурно-функціонального стану мембран ендоплазматичного ретикулума печінки щурів за умов отруєння тетрахлорметаном та фармакологічної корекції ацетилсаліциловою кислотою / Ю. І. Губський, Г. Г, Горюшко, Р. Г. Приман [та ін.] // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 12-16.
2. Вікові особливості ліпідного статусу печінки щурів за умов токсичного ураження тетрахлорметаном / І. М. Кліщ, М. М. Корда, К. А. Посохова [та ін.] // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 44-47.
3. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2-х т. / В. С. Камышников. – Мн. : Беларусь, 2000. – Т. 1.– 495 с.; Т. 2. – 463 с.
4. Лущак В. І. Показники оксидативного стресу. Тіобарбітуратив ні продукти і карбонільні групи білків / В. І. Лущак, Т. В. Багнюкова, О. В. Лущак //Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 26. – С. 136-141.
5. Мжельская Т. И. Биологические функции церулоплазмина и их дефицит при мутации генов, регулирующих обмен меди и железа / Т. И. Мжельская // Бюллетень эксперимитальной биологии. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 124-133.

УДК 615.07:615.453.6:001.891

АНАЛІЗ ВИМОГ ДО ПРОЦЕДУРИ БІОВЕЙВЕР НА ПІДСТВІ БСК В РІЗНИХ НОРМАТИВНИХ ДОКУМЕНТАХ ПРОВІДНИХ КРАЇН СВІТУ

Вісич С.Ю., Доровський О.В., Фетісова О.Г., Андрюкова Л.М.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Одним з типів реєстрації генеричних ЛЗ є спрощена процедура реєстрації з використанням результатів досліджень еквівалентності за процедурою біовейвер, яка проводиться замість досліджень in vivo. Процедура біовейвер базується на біофармацевтичной системи класифікації (БСК) лікарських речовин (ЛР) і категорії ЛЗ відносно розчинення у середовищах шлунково-кишкового тракту та стосується ЛЗ системної дії у твердій дозованій формі для перорального застосування з негайним вивільненням. Вимоги до проведення досліджень за процедурою біовейвер затверджені в нормативних документів (НД) різних країн світу, наприклад: в Європі, США, Канаді, а також ВООЗ [4-6]. В Україні ця процедура нормується в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016 «Лікарські засоби. Дослідження еквівалентності», що гармонізована з відповідними європейськими документами, і в наказі МОЗ України № 426 у редакції від 23.07.2015 № 460, який присвячений питанням реєстрації ЛЗ [1, 2].

Вимоги НД різних країн світу щодо процедури біовейвер мають як однакові положення, так і деякі різниці, що раніше було перешкодою для реєстрації ЛЗ в різних країнах за однаковою процедурою. Ці різниці в попередні роки були більш значними, наприклад, документ ВООЗ розповсюджував застосування положень біовейверу також і на ЛЗ з ЛР, які

відносяться до II класу БСК, що в НД наступних років було скасовано [5]. Згідно FDA процедура біовейвер розповсюджується на ЛЗ, ЛР яких повинна відноситися тільки до I класу БСК [6]. В 2015 р. FDA представлені на розгляд 2 проекти документів, що присвячені БСК [7] і тесту «Розчинення» [3], вимоги яких значно відрізняються від попередніх НД. Всі ці зміни не суперечать загальним тенденціям, пов'язаним з гармонізацією вимог щодо якості, ефективності та безпеки ЛЗ, яка проводиться в рамках роботи Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людини (ICH).

Мета дослідження. Визначення основних складових, за якими стандартизується процедура біовейвер в нормативно-правових актах регуляторних органів провідних країн світу, та їх порівняльний аналіз.

Методи дослідження. Порівняльний аналіз чинних НД ЕМА (МОЗ України), ВООЗ та сучасних проектів НД FDA щодо процедури біовейвер.

Основні результати. Аналіз діючих НД та сучасних проектів НД регуляторних органів провідних країн світу виявив наступні основні складові, за якими стандартизується процедура біовейвер: об'єкти, до яких можливо застосування процедури біовейвер; лікарська (діюча) речовина; допоміжні речовини в складі ЛЗ; розчинення in vitro для ЛЗ.

Об'єктами, до яких можливо застосування процедури біовейвер, є ЛЗ у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування, що мають однакову лікарську форму. Дану процедуру використовують для доведення еквівалентності генеричного та референтного ЛЗ у наступних випадках: при реєстрації генериків; при змінах, що потребують нової реєстрації інноваційних ЛЗ; при змінах, які можуть бути протягом дії реєстраційного посвідчення; між ЛЗ, що використовувались на етапі клінічних досліджень, та ЛЗ, що будуть вироблятися в промислових масштабах. Процедура біовейвер не поширюється на сублінгвальні, букальні ЛЗ, ЛЗ з модифікованим вивільненням, ЛЗ що диспергуються у ротовій порожнині, з встановленою абсорбцією в ротовій порожнині. Вищеперелічені вимоги однакові у всіх НД.

До *ЛР*, що є другою складовою, висуваються вимоги щодо хімічної форми у порівнянні з референтним ЛЗ, класу БСК, терапевтичного індексу, умов визначення розчинності ЛР, проведення досліджень абсорбції та критеріїв прийнятності отриманих даних. Щодо *хімічної форми ЛР* (солі, ефіри, ізомери та інш.) *у порівнянні з референтним препаратом*: ***ЕМА*** - допускаються ЛР у формі різних солей, якщо обидві належать до I класу за БСК; ***ВООЗ*** – не встановлює вимог; ***FDA*** – альтернативні форми не допускаються. Додатково вказано, що в разі присутності в складі ЛП проліків, необхідні консультації щодо можливості застосування підходу з використанням БСК, бо в залежності від того, де відбувається перетворення (до або після проникнення кишкової мембрани) буде визначатися проникнення або ЛР або проліків.

Однакові вимоги процедури біовейвер у всіх НД стосуються *класу БСК* (застосовується до ЛР I (висока розчинність, повна абсорбція) або III (висока розчинність, обмежена абсорбція) класу БСК), і *терапевтичного індексу* (застосовується до ЛР, що не мають вузького терапевтичного індексу). Окремо

відзначено, що всі ЛР у складі ЛЗ з фіксованою комбінацією повинні належати до I чи III класу за БСК.

Вимоги до *визначення розчинності ЛР* у НД мають як однакові положення, так і деякі різниці. Так, до однакових вимог у всіх НД відносяться *метод* (струшування колби або інший обґрунтований метод) і *температура середовища розчинення* (37±1°C). До відмінностей у вимогах відносяться: *pH буферного розчину* (***EMA*** - від 1 до 6,8 (бажано при 1,2; 4,5; 6,8) та також додатково при pKa, якщо її значення знаходиться у вищезазначеному діапазоні pH; ***ВООЗ*** – від 1,2 до 6,8; FDA – від 1 до 6,8 та при pH=pKa, pH=pKa+1, pH=pKa-1); *час визначення pH буферу* (***EMA*** – до і після внесення ЛР; ***ВООЗ*** – не встановлений; ***FDA*** – після внесення ЛР, контроль стабільності ЛР); *об'єм розчину* (***EMA*** – 250 мл; ***FDA*** і ***ВООЗ*** – 250 мл або менше); *кількість ЛР для дослідження* (***EMA*** і ***ВООЗ*** - найвища одноразова доза ЛП; ***FDA*** – найвища доза в ЛП); *кількість паралельних випробувань при кожному значенні pH* (***EMA*** - повторні визначення можуть бути необхідними для досягнення чіткої класифікації розчинності ЛР; ***ВООЗ*** і ***FDA*** – мінімум 3 вимірювання). Найбільш детальне роз'яснення щодо розчинності ЛР надано в ***FDA***.

Щодо досліджень абсорбції ЛР, у всіх НД відзначено перевагу даним повної абсорбції у людини, які мають бути обґрунтовані на підставі достовірних досліджень - абсолютної біодоступності або визначення масобалансу. Але є деякі відмінності у також прийнятних альтернативних дослідженнях. Так, у НД ***ВООЗ*** додатково вказано, що найбільш прийнятним є порівняння з внутрішньовенним введенням референтного ЛЗ за умов застосування дози, яка використовується при визначенні розчинності ЛР, а у НД ***FDA*** - прийнятні дослідження *in vivo* кишечної перфузії у людини та рекомендовані засоби без участі людини - *in vivo* або *in situ* перфузія кишечника на відповідній моделі на тваринах або проникнення *in vitro* з використанням виділених кишкових тканин або монослоїв відповідних епітеліальних клітин. Методи *in vitro* з культурами епітеліальних монослоїв (Caco-2) прийнятні тільки для ЛЗ з пасивною абсорбцією. Згідно з НД ***ВООЗ*** як доказ можуть бути прийняті літературні дані у разі чіткого встановлення, що вони отримані в результаті відповідних досліджень.

НД різних країн світу також допускають дослідження як підтверджувальні: ***ВООЗ*** - *in vivo* або *in situ* перфузії в моделях на тваринах; проникнення *in vitro* з культурами епітеліальних монослоїв (Caco-2) з використанням АФІ з відомим проникненням; ***EMA*** - біоеквівалентності ЛП для перорального застосування у формі водних розчинів та твердих ЛФ.

Вимоги до рівня абсорбції, який повинен складати ≥ 85 %, також однакові у всіх НД. Обмеженнями проведення процедури біовейвер згідно з НД ***EMA*** є неможливість достовірної демонстрації повної абсорбції для ЛР I класу за БСК, а також - невиконання умов щодо складу ЛП і розчинення in vitro для ЛР III класу за БСК, згідно з НД ***FDA*** – це стосується ЛР, які мають пасивний механізм транспорту.

Третя складова - це допоміжні речовини у складі ЛЗ. Вимоги ***EMA*** щодо ЛЗ з ЛР, які відноситься до I та III класу за БСК, і вимоги ***ВООЗ*** щодо ЛЗ, які відноситься до III класу за БСК, є однаковими: допоміжні речовини повинні

бути добре вивченими, якісно однаковими і кількісно подібними. В документі ***ВООЗ*** додатково визначені межи цієї подібності. Щодо ЛЗ, які відноситься до І класу за БСК, у НД ***ВООЗ*** є деяка гнучкість щодо застосовуваних допоміжних речовин: рекомендовано використовувати допоміжні речовини як в референтному ЛЗ або присутні в інших ЛЗ, що містять таку ж ЛР, як і генеричний препарат, і мають дозвіл на продаж в країнах, пов'язаних з ІСН.

У НД також окремо відзначено вимоги до допоміжних речовин, що можуть вплинути на біодоступність, які мають певні розбіжності. Документ ***ЕМА*** вимагає, щоб допоміжні речовини, які можуть впливати на біодоступність, були якісно та кількісно однаковими у генеричному та референтному ЛЗ, а документ ***ВООЗ*** - якісно однаковими і кількісно подібними. Ці вимоги стосуються ЛР, що відноситься як до І, так і до ІІІ класу за БСК. В документ ***FDA*** зазначено, що ЛЗ з ЛР, які відносяться до І класу за БСК, взагалі не мають містити будь-яких допоміжних речовин, що будуть впливати на біодоступність, а використані допоміжні речовини повинні бути добре вивченими в кількості, що відповідає заданій функції. Крім того додатково вказано, що при використанні нових допоміжних речовин в складах з ЛР, що відносяться до І класу за БСК, або якщо традиційно використовувані допоміжні речовини застосовані в нетрадиційних кількостях, може бути потрібним надання додаткової інформації щодо відсутності впливу цього на біоеквівалентність. Вимоги ***FDA*** щодо ЛЗ з ЛР, які відносяться до ІІІ класу за БСК, однакові з вимогами, що наведені в документах ***ЕМА*** і ***ВООЗ***.

Що стосується ЛЗ з фіксованою комбінацією, то для допоміжних речовин повинні виконуватись вимоги, що наведені в загальних умовах для допоміжних речовин. При невиконанні цих умов необхідно проводити дослідження біоеквівалентності *in vivo* - вимоги ***FDA*** і ***ЕМА*** однакові, ***ВООЗ*** – не наведено.

Вимоги до розчинення *in vitro* для ЛЗ, які визначають четверту складову, за переліком основних критеріїв схожі з вимогам до визначення розчинності ЛР і також мають однакові та відмінні положення. До однакових вимог у всіх НД відносяться наступні: відповідність досліджень діючим фармакопейним стандартам; умови дослідження, що стосуються *приладів* (прилад із кошиком або прилад із лопаттю), *швидкості перемішування приладу із кошиком* (100 об/хв), *температури середовища розчинення* (37±1°С) та *інших умов* (відсутність поверхнево-активних речовин, проте у разі желатинових капсул або таблеток з желатиновим покриттям можливість використання ферментів); кількість одиниць ЛЗ для кожного дослідження (12 одиниць); виконання валідації методик проведення експериментів, оцінка результатів розчинення *in vitro* за категорією "*дуже швидкорозчинні ЛЗ"* (не менше 85 % від зазначеної на етикетці кількості ЛР розчиняється за 15 хвилин - подібність генеричного і референтного ЛЗ може бути прийнята без подальшої математичної оцінки).

Відмінності в НД стосуються умов дослідження: *об'єму середовища розчинення* (***ЕМА*** і ***ВООЗ*** – 900 мл або менше; ***FDA*** – 500 мл); *швидкості перемішування* приладу *із лопаттю* (***ЕМА*** - 50 об/хв, ***ВООЗ*** і ***FDA*** – 75 об/хв; ***FDA*** – 50 і 75 об/хв); *графіку відбору проб* (***ЕМА*** - 10, 15, 20, 30 і 45 хв; ВООЗ - 5, 10, 15, 20, 30, 45 і 60 хв; FDA - 5, 10, 15, 20 і 30хв); *буфера* (***ЕМА*** – pH=1.0-

1.2 (зазвичай 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої або штучний шлунковий сік без ферментів), pH=4,5 і pH=6,8 (або штучна кишкова рідина без ферментів); при цьому необхідно забезпечити відповідний рівень pH протягом усього експерименту та використовувати буферні розчини, описані в Європейській фармакопеї; ***ВООЗ*** – pH=1,2 (розчин HCI або буфер), pH=4,5 (оцтовий буфер), pH=6,8 (фосфатний буфер), для наведених значень pH рекомендується використовувати фармакопейні розчини; ***FDA*** - 0,1 N HCl або штучний шлунковий сік USP без ферментів, буфер з pH=4,5 і буфер з pH=6,8 або штучна кишкова рідина USP без ферментів.

Різниця у вимогах також спостерігається у кількості досліджуваних серій (***EMA*** - доцільно досліджувати більш ніж одну серію генеричного та референтного ЛЗ, ***ВООЗ*** і ***FDA*** – не встановлено) та оцінці результатів розчинення *in vitro* за категорією "*швидкорозчинні ЛЗ"* (***EMA*** - 85 % від зазначеної на етикетці кількості ЛР розчиняється більш ніж за 15 хвилин, але не більше ніж за 30 хв. Для доведення профілів подібності генеричного та референтного ЛЗ слід використовувати фактор подібності або інші відповідні тести, при цьому значення фактору подібності становить від 50 до 100. Обговорення відмінності профілів розчинення з точки зору їх клінічної/терапевтичної відповідності вважається недоречним, оскільки дослідження не відображають будь-яку кореляцію *in vitro/in vivo*. ***ВООЗ*** – вимоги аналогічні ЕМА, фактор подібності повинен дорівнювати або бути більше 50. ***FDA*** – 85 % або більше кількості ЛР розчиняється за 30 хвилин).

Висновки. Проведений аналіз НД показав, що поряд з однаковими вимогами в документах ще є і розбіжності. Причому найбільш наближеними за вимогами є документи ЕМА і ВООЗ. Проте деякі розбіжності з документами FDA, що стосуються розчинності і проникнення ЛР, розчинення ЛЗ, не є перешкодами для реєстрації ЛЗ в США, Європі, а також в країнах, де діють вимоги документа ВООЗ. Врахування найбільш жорстких вимог цих документів щодо відмінностей у вимогах є запорукою успішної реєстрації ЛЗ в наведених вище країнах, а також в країнах, де діють документи, гармонізовані з НД цих країн.

Список 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/GuidanceComplianceRegulatory Information/Guidances/UCM070246.pdf.

УДК 661:65

ПІДХОДИ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ ЕКОЛОГІЧНИХ ВИТРАТ

Голубцова К.К., Вельма В.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Здійснення природоохоронної діяльності, спрямованої на підтримку якості навколишнього природного середовища, вимагає від підприємств все більше витрат на здійснення відповідних заходів.

Мета дослідження. Вивчення підходів до розподілів екологічних витрат на підприємствах.

Методи дослідження: метод аналізу та синтезу, контент-аналізу.

Основні результати. Під екологічними витратами доцільно розуміти витрати, які спрямовані підприємством на здійснення заходів з охорони навколишнього природного середовища та мінімізацію можливого негативного впливу на нього. Всі природоохоронні (екологічні) витрати за економічною сутністю поділяються на витрати запобігання (передвитрати) і економічний збиток (поствитрати) [1]. До екологічних витрат запобігання діяльності підприємств відносяться витрати на заходи, що проводяться в джерелі забруднення або на шляхах міграції забруднюючих речовин до реципієнтів. Відповідно до цього, вони витрачаються за двома напрямками: 1) на заходи, що знижують викид шкідливих речовин у навколишнє природне середовище (вдосконалення технологічних