ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛЬДОНІЮ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ IN VITRO ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

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

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Згідно із міжнародною регуляторною практикою основою для доказу якості, ефективності та безпеки генеричних лікарських засобів (ЛЗ) є концепція біоеквівалентності. Доведення біоеквівалентності генеричного та референтного ЛЗ за процедурою «Біовейвер» на основі біофармацевтичної системи класифікації (БСК) для спрощеної реєстрацієї передбачає визначення розчинності діючої речовини (ДР) для встановлення класу БСК та кінетики її вивільнення з досліджуваних ЛЗ у трьох буферних середовищах. Ці дослідження супроводжуються кількісним визначенням лікарської речовини підхожим аналітичним методом. Відповідно до вимог ДФУ і вимог до проведення досліджень біоеквівалентності ЛЗ, усі аналітичні методики, що використовуються, повинні бути валідовані.

У процесі комплексних досліджень in vitro препаратів Мілдралекс-Здоров'я, капсули по 250 мг та 500 мг для визначення можливості застосування процедури «Біовейвер» для державної реєстрації генеричного ЛЗ, кількісне визначення діючої речовини мельдоній в усіх дослідженнях проведено за розробленими методиками методом рідинної хроматографії.

З метою експериментального доказу придатності розроблених методик для розв'язання поставлених завдань, дана робота полягала у визначенні валідаційних характеристик кількісного визначення мельдонію при дослідженнях його розчинності та кінетики вивільнення з досліджуваних ЛЗ. Валідація методик кількісного визначення мельдонію проведена відповідно до вимог ДФУ за основними валідаційними характеристиками: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність), лінійність.

Враховуючи однакові умови проведення кількісного визначення мельдонію, перевірка вказаних валідаційних характеристик виконана одночасно на модельних зразках ЛЗ обох дозувань у діапазоні від 45 % до 125 % від концентрації ДР у випробуваному розчині для кожного середовища розчинення з pH 1,2, pH 4,5 і pH 6,8.

Результати досліджень у всіх 3-х середовищах розчинення доказують специфічність, збіжність та правильність методики аналізу, підтверджують їх лінійність в усьому діапазоні досліджуваних концентрацій та виконання вимог до валідаційних характеристик.

Результати валідаційних досліджень

Характеристика	Критерій прийнятності	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
Специфічність	На хроматограмах розчину плацебо не повинно бути піків у діапазоні: $t_R \pm w$*	На хроматограмах розчинів плацебо немає піків у діапазонах: 3,012-4,078 хв		
Лінійність	a ≤ 1,75% ≥ minRc	≤ 1,75% ≥	≤1,75%	≤1,75%
Правильність	δ ≤ 0,96%	0,67 ≤ 0,96%	0,71 ≤ 0,96%	0,25 ≤ 0,96%
Збіжність	Δ_z ≤ 3,0 %	0,151 ≤ 3,0 %	≤3 ,0 %	1,382 ≤ 3,0 %

- час утримування піку мельдонію, w - ширина піку мельдонію.

Таким чином, обґрунтовано та експериментально доведено, що методики кількісного визначення мельдонію, які використані при дослідженнях його pH-залежної розчинності та профілів розчинення генеричних та референтних ЛЗ, дають достовірні результати, відповідають вимогам ДФУ за вивченими валідаційними показниками і придатні для кількісного визначення ДР у процесі досліджень біоеквівалентності in vitro ЛЗ з мельдонієм.