

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 615.03

СЕТКИНА
Светлана Борисовна

**АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
НА ПАРАМЕТРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ II КЛАССА
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук
по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.
Фармацевтическая химия, фармакогнозия.
Организация фармацевтического дела

Витебск, 2015

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Хишова Ольга Михайловна,**
доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой промышленной технологии с курсом ФПК и ПК
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Царенков Валерий Минович,**
доктор фармацевтических наук, главный научный консультант РУП «Белмедпрепараты»

Алексеев Николай Александрович,
кандидат фармацевтических наук, заместитель директора по науке и развитию УП «Минскинтеркапс»

Оппонирующая организация: УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита состоится 27 ноября 2015 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.02 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27 (конференц-зал). E-mail: admin@vgtmu.vitebsk.by

Телефон ученого секретаря: 8 (-0212) 60-14-08; (+375-29) 217-62-05.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан «____» октября 2015 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат фармацевтических наук

Г.А. Хуткина

ВВЕДЕНИЕ

Среди современных форм выпуска лекарственных средств (ЛС) таблетированные лекарственные формы сохраняют одно из наиболее значимых мест в фармакотерапии. Таблетки представляют собой сложные, многокомпонентные системы, в которых совокупность физико-химических, кристаллографических и технологических свойств действующих и вспомогательных веществ определяют ряд важных фармацевтических параметров системы, оказывающих непосредственное влияние на реализацию фармакологического действия готовой лекарственной формы (ГЛФ). Определение оптимальных параметров биофармацевтических факторов и их соблюдение при производстве является критическим с точки зрения обеспечения требуемого профиля эффективности и безопасности ГЛФ.

Сегодня значимой проблемой в сфере производства и фармакотерапии является адекватность воспроизведения генерических лекарственных средств (ГЛС). Проводимые на дорегистрационном этапе исследования биоэквивалентности могут иметь ряд ограничений с точки зрения достоверности определения взаимозаменяемости в определенных группах лекарственных средств и у определенных популяционных групп пациентов. Все большее значение сегодня приобретает внедрение практики надлежащей фармацевтической разработки, предполагающей глубокую оценку биофармацевтических свойств целевой модели и моделирование генерической формы с максимальным воспроизведением заданных биофармацевтических параметров.

В рамках поставленных перед фармацевтической отраслью задач максимального импортозамещения, дальнейшей разработки и внедрения генерических аналогов по различным фармакотерапевтическим группам, в том числе группам ЛС, используемых при жизнеугрожающих состояниях, крайне важно обеспечить надлежащий научно обоснованный подход к разработке, изучению и дорегистрационному тестированию ГЛС. Данная работа направлена на формирование обоснования необходимости пересмотра ряда существующих подходов к разработке и тестированию определенных групп лекарственных средств, внедрение системного подхода, основанного на анализе определенной совокупности биофармацевтических параметров в целях обеспечения требуемого уровня эффективности и безопасности фармакотерапии с соблюдением приоритетных направлений медико-социальной политики в части доступности ЛС и реализуемой программы импортозамещения.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Тема диссертации включена в утвержденный план научно-исследовательской работы УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» на 2010–2014 гг. Фармацевтическая разработка генерического ЛС на основе клопидогреля включена в план разработки импортозамещающих ЛС ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». На основании выполненного исследования в рамках разработки нормативной базы по формированию единого подхода к регулированию обращения ЛС государств-членов ЕАЭК внедрены стандартные операционные процедуры в области надлежащей практики фармаконадзора.

Цель и задачи исследования

Цель диссертационного исследования – разработка алгоритма анализа влияния биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности ЛС II класса биофармацевтической классификационной системы (БКС). Достижение указанной цели требует решения следующих **задач**:

- 1) проведение сравнительной оценки кинетики растворения и содержания примесей, эффективности и безопасности генерических форм клопидогреля, характеризующегося совокупностью критических биофармацевтических свойств;
- 2) выполнение оценки корреляции данных, полученных *in vitro*, и свойств ЛС *in vivo*;
- 3) разработка алгоритма оценки влияния биофармацевтических факторов на конечные параметры ГЛФ с целью использования на этапе разработки, до регистрационного тестирования и пострегистрационного мониторинга;
- 4) определение иных ЛС, биофармацевтические, физико-химические и фармакокинетические свойства которых могут быть сопоставимы со свойствами клопидогреля, применительно к значимости описанных биофармацевтических факторов с целью экстраполяции разработанного алгоритма на другие ЛС II класса БКС;
- 5) разработка рекомендаций для регуляторных органов по проведению биофармацевтической оценки сигналов о подозреваемом отклонении профиля эффективности и/или безопасности ЛС, выявляемых на этапе пострегистрационного мониторинга;
- 6) разработка рекомендации для производителей по оптимизации процедуры выполнения фармацевтической разработки ЛС II класса БКС.

Научная новизна

1. Предлагается изменить существующие подходы к используемому инструменту оценки эквивалентности ЛС *in vitro*, тесту сравнительной кинети-

ки растворения (ТСКР) с внедрением дифференцированного подхода по подбору дискриминирующих условий теста для соединений, биодоступность которых ограничивается свойством растворимости (II и IV классы БКС), с целью выявления значимых различий биофармацевтических свойств воспроизведенных ЛС в условиях, приближенных к физиологическим в зоне растворения и всасывания *in vivo*. Для соединений II класса БКС со свойствами слабых оснований, представляющих собой наиболее сложную подгруппу класса, предлагается использовать дискриминирующие условия выполнения теста с рН 2,0 в кислой среде, 50 об./мин при отсутствии сурфактанта. Такие условия выполнения теста ориентированы на выявление отличий в биофармацевтических свойствах воспроизведенных ЛС с учетом физиологических и популяционно-специфических условий *in vivo*, что позволяет повысить прогностическую значимость теста и на этапе фармацевтической разработки исключить нивелирование значимых различий моделей, приводящих к отклонениям фармакокинетических свойств у целевой популяции.

2. Предлагается внедрить научно обоснованный подход к оценке влияния биофармацевтических свойств на параметры эффективности и безопасности ЛС II класса БКС при выполнении процедур валидации сигналов об отклонении профиля безопасности или эффективности ЛС в ходе пострегистрационного мониторинга или фармацевтической разработки генерических ЛС. Предлагаемый подход предусматривает оценку биофармацевтических параметров во взаимосвязи с фармакологическими свойствами действующего вещества и основывается на выделении совокупности критических биофармацевтических и фармакологических параметров, определении последовательности выполняемых альтернативных действий (алгоритм) и экстраполяцию алгоритма на соединения с сопоставимыми биофармацевтическими и фармакологическими характеристиками.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые разработан алгоритм оценки влияния биофармацевтических свойств на параметры эффективности и безопасности ЛС II класса БКС для использования при выполнении валидации сигналов об отклонениях профиля эффективности или безопасности ЛС на пострегистрационном этапе.

На основании проведенной оценки сравнительной кинетики растворения и содержания примесей в выборке генерических ЛС на основе клопидогреля установлены значимые различия кинетики растворения ($f_2 < 50$) клопидогреля в двух модельных средах у трех генерических ЛС с базисно высокой вариабельностью по биофармацевтическим параметрам, а также существенные различия в содержании примесей и продуктов энантиомерной инверсии по сравнению с оригинальным ЛС. Принимая во внимание существенные различия между сравниваемыми ГЛС и оригинальным ЛС по ряду биофармацевтических пара-

метров, был сделан вывод о значимом влиянии последних на кинетику высвобождения действующего вещества *in vitro* в условиях, приближенных к физиологическим и популяционно-специфическим, а также на содержание примесей. Клиническая значимость выявленных отличий и корреляция *in vitro–in vivo* подтверждена данными пострегистрационного мониторинга и сравнительной агрегометрии. Выполнен скрининг с определением иных соединений II класса БКС, для которых будет характерно сопоставимое влияние биофармацевтических факторов на конечные параметры эффективности и безопасности ГЛФ. Для обеспечения системного подхода при выполнении последующих процедур до регистрационной оценки и оценки сигналов о выявляемых отличиях профиля эффективности и безопасности ЛС II класса БКС разработан алгоритм оценки влияния биофармацевтических параметров с учетом физико-химических свойств, биофармацевтических свойств, фармакокинетических и фармакодинамических свойств ЛС.

2. Предлагается введение дифференцированного подхода к определению условий выполнений теста сравнительной кинетики растворения с учетом биофармацевтической классификации, физико-химических и фармакокинетических свойств ЛС.

На основании проведенного анализа сделан вывод, что с учетом физико-химических и фармакокинетических свойств клопидогреля и сходных с ним соединений со свойствами слабых оснований ТСКР с использованием стандартных сред не отражает в полной мере физиологических условий растворения действующего вещества и имеет высокую долю вероятности завышения получаемых результатов растворимости как показателя биодоступности. Низкая корреляция с физиологическими условиями повышает риск нивелирования значимых различий между референтной и сравниваемыми формами данного ЛС, снижает прогностическую ценность теста при проведении технологической разработки воспроизведенных форм данного ЛС. С целью повышения корреляции между получаемыми данными *in vitro* и *in vivo* необходимо использовать дифференцированный подход для определения условий проведения ТСКР с выделением соединений II класса БКС со свойствами слабых оснований в отдельную группу, для которых рН кислой среды должен находиться в интервале 1,6–2,0, в среду не должны добавляться вещества, существенно повышающие растворимость соединений II класса БКС, гидродинамические параметры теста не должны существенно отличаться от физиологических условий растворения. Обоснована особая важность выполнения ТСКР при наиболее дискриминирующих условиях, приближенных к воспроизведению физиологических условий *in vivo*, для ЛС, имеющих ограничения выполняемых исследований биоэквивалентности, с точки зрения достоверности определения взаимозаменяемости определенных групп ЛС.

3. Впервые разработан алгоритм оценки влияния биофармацевтических свойств на параметры эффективности и безопасности ЛС II класса БКС для использования при выполнении фармацевтической разработки генерических ЛС.

На основании оценки критических биофармацевтических параметров в рамках фармацевтической разработки генерического ЛС на основе клопидогреля разработаны модели, характеризующиеся различными биофармацевтическими параметрами, и определены методы их тестирования с целью выбора модели, наиболее близко соответствующей оригинальному ЛС. Разработан алгоритм базисной оценки биофармацевтических параметров, предполагающий учет физико-химических, биофармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств, который рекомендуется использовать при выполнении фармацевтической разработки и тестирования генерических ЛС II класса БКС.

Личный вклад соискателя ученой степени

Личный вклад соискателя состоял в проведении экспериментальных биофармацевтических, фармако-технологических, химических и клинико-фармакологических исследований, статистической обработке полученных результатов, их анализе и подготовке к публикации. Научный руководитель д.ф.н. О.М. Хишова оказывала консультативную помощь и осуществляла методическое руководство по всем направлениям и аспектам выполняемых исследований. Соавторами печатных работ оказывалась консультативная и методическая помощь при проведении экспериментальных исследований.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследований, выполненных в рамках диссертационной работы, представлены на III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2013), XVI международной конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2014), 68-й научной сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2014).

Опубликование результатов диссертации

Основные результаты работы опубликованы в 3 статьях в рецензируемых научных журналах и разделе в рецензируемом практическом руководстве общим объемом 1,8 авторских листа, и 3 статьях в сборниках материалов научных конференций и конгрессов общим объемом 0,45 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, библио-

графического списка, включающего 136 использованных источников, 7 публикаций соискателя и 4 приложения.

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, включая 39 таблиц на 27 страницах, 20 рисунков на 9 страницах, 4 приложения на 21 странице.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **1-й главе** дана медико-социальная характеристика проблемы генерического замещения ЛС, охарактеризована значимость достижения максимальной взаимозаменяемости для ЛС, применяемых при жизнеугрожающей патологии или имеющих узкий терапевтический интервал. Рассмотрены современные аспекты разработки и тестирования генерических таблетированных ЛС с учетом БКС. В разделе дана характеристика наиболее значимых биофармацевтических факторов, оказывающих влияние на биодоступность ЛС, путей модификации биодоступности путем моделирования биофармацевтических факторов. Приведено обоснование выбора и дана характеристика одного из объектов диссертационного исследования – клопидогреля бисульфата – использованного в качестве базисной модели для подтверждения значимости влияния биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности, а также необходимости внесения изменений в существующие подходы на этапах фармацевтической разработки, дорегистрационной оценки и пострегистрационного мониторинга.

Во **2-й главе** дано описание объектов и методов исследования. Сделано обоснование использованной для оценки биофармацевтических факторов выборки ГЛС, характеризующихся отличиями по ряду биофармацевтических параметров. Использованный метод сравнительной кинетики растворения предусматривал создание отличных от фармакопейных, более дискриминирующих и приближенных к физиологическим условий с целью выявления возможных отличий генерических форм клопидогреля. Дана характеристика значимости выбора рН среды на уровне, приближенном к физиологическому значению у целевой популяции, для ЛС II класса БКС со свойствами слабых оснований, имеющих экспоненциальную зависимости растворимости от значения рН среды, зависимость биодоступности от степени перехода в раствор в желудке, а также значимость воспроизведения кинетики перехода в раствор с учетом свойств физико-химической нестабильности и риска разрушения в просвете желудка. Дано описание подходов к выбору иных значимых условий выполнения теста, включая гидродинамические условия и наличие поверхностно-активных веществ, основанное на приближение используемой модели *in vitro* к физиологическим условиям *in vivo*, в том числе с учетом особенностей целевой популяции. На основании выполненной оценки сформированы дискриминирующие условия со

скоростью вращения 50 об./мин, наиболее приближенные к моторике желудочно-кишечного тракта, а также обосновано исключение из среды растворения сурфактанта (натрия лаурилсульфата), как способствующего существенному повышению растворимости изучаемых соединений, нивелирующему значимые отличия кинетики растворения и ухудшающему корреляцию со свойствами *in vivo*.

С целью выполнения оценки корреляции данных, полученных с использованием дискриминирующих и приближенных к физиологическим условий тестирования *in vitro*, и свойств ЛС *in vivo*, было запланировано исследование по оценке *IVIV* корреляции. В качестве метода, обеспечивающего селективную оценку антиагрегантного действия *in vivo* у пациентов, принимающих одновременно клопидогрель и ацетилсалициловую кислоту, был выбран метод измерения аденозин-5-дифосфат (АДФ)-индуцированной реактивности тромбоцитов. Сравнительный мониторинг АДФ-индуцированной реактивности тромбоцитов выполнялся с использованием системы *VerifyNow*, основанной на турбидиметрическом принципе оптического детектирования и количественной оценке индуцированной тромбоцитами агрегации. В разделе приводится обоснование возможности использования теста в качестве метода оценки степени достижения требуемого уровня подавления агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогреля и способа оценки *IVIV* корреляции.

Раздел включает описание выполненного исследования сравнительной кинетики растворения выборки ГЛС по сравнению с референтным лекарственным средством (РЛС). При выполнении ТСКР использовался прибор для растворения с лопастью, ERWEKA DT 800 LH, Германия. Хроматографический анализ выполнялся с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1290 Infinity, детектирование выполнялось в УФ диапазоне при длине волны 240 нм, ширина оптической полосы – 16 нм. Время удерживания клопидогреля – 2,839 мин (RSD=0,4%). Линейный диапазон количественно определяемых концентраций составил 0,189–154,55 мкг/мл (соответствует диапазону высвобождения 0,2–170,5%). Валидация использованной хроматографической методики включала определение специфичности, линейности, правильности, прецизионности, робастности (стабильность времен удерживания, симметрии/асимметрии, хроматографической эффективности), а также определение приемлемости при выполнении серийных анализов, устойчивости растворов при хранении.

Статистическая обработка данных выполнялась с расчетом для выборки значений в каждой временной точке среднего квадратического отклонения, относительного стандартного отклонения, среднеквадратичной ошибки среднего и доверительных интервалов значений степени высвобождения клопидогреля в среду растворения. Для оценки эквивалентности кинетики высвобождения гене-

рических ЛС референтному ЛС выполнен расчет факторов сходимости и факторов различия.

Раздел включает описание основных определяемых примесей клопидогреля с выделением тех соединений, которые являются продуктами разложения действующего вещества и представляют особый интерес с точки зрения контроля стабильности действующего вещества. В соответствии с поставленными задачами исследования обосновано определение в выборке генерических копий примесей А, С и ряда неидентифицируемых примесей в зоне идентификации продуктов окислительной и гидролитической деградации клопидогреля, являющихся показателями стабильности лекарственной формы в процессе производства и хранения. Хроматографический анализ выполняли с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1290 Infinity, хроматографирование выполняли с использованием хиральной хроматографической колонки Ultron ES-OVM. Детектирование выполняли в УФ-диапазоне при длине волны 220 нм, ширина оптической полосы – 16 нм. Время удерживания клопидогреля – 2,839 мин (RSD=0,4%). Валидация используемой методики анализа включала определение специфичности, линейности, правильности, прецизионности, робастности. Тест пригодности хроматографической системы был выполнен с определением относительных времен удерживания исследуемых примесей по отношению к времени удерживания клопидогреля и разрешения пиков исследуемых примесей и клопидогреля.

В разделе дано описание выполненного мониторинга АДФ-индуцированной реактивности тромбоцитов с использованием системы *VerifyNow P2Y12*, которым определялось изменение интенсивности опосредованной рецепторами P2Y12 тромбоцит-специфической агрегации. Измерение интенсивности оптического сигнала выполнялось в пробах цельной крови пациентов, принимающих антиагрегантную терапию с назначением 75 мг клопидогреля в течение более 7 сут., т.е. после достижения плазменной концентрации и терапевтического антиагрегантного эффекта уровня плато. Пороговое значение ПРЕ, определяющее достижение требуемого уровня подавления агрегации тромбоцитов через P2Y12 рецепторы составляло 194. Анализируемая выборка включала данные по 68 пациентам, которым в рамках рутинного контроля достижения целевых значений подавления агрегации тромбоцитов при проведении антиагрегантной терапии с назначением клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты выполнялось измерение остаточной реактивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Расчеты данных в выборке выполнялись с оценкой среднего значения и среднего квадратического отклонения остаточной агрегационной активности тромбоцитов в выборке, расчета нормированного отклонения значений середины интервала, расчета теоретических частот, критерия согласия Колмогорова с

целью проверки гипотезы о нормальном распределении значений в выборках и критерия Пирсона с целью оценки возможности принятия нулевой гипотезы по сравнению данных двух выборок.

В 3-й главе изложены результаты теста сравнительной кинетики растворения ГЛС на основе клопидогреля по сравнению с РЛС, а также результаты сравнительной оценки содержания примесей.

Установлены статистически значимые различия сравнительной кинетики растворения между генерическими ЛС, для которых характерны значительные отличия по ряду биофармацевтических факторов, и оригинальным ЛС.

По результатам ТСКР получены данные, свидетельствующие о статистически значимых различиях степени высвобождения действующего вещества между РЛС и генерическими ЛС 1 и ЛС 3 в среде с рН 2,0 (рисунок 1) и для всех оцениваемых ГЛС в среде в рН 4,5 (рисунок 2).

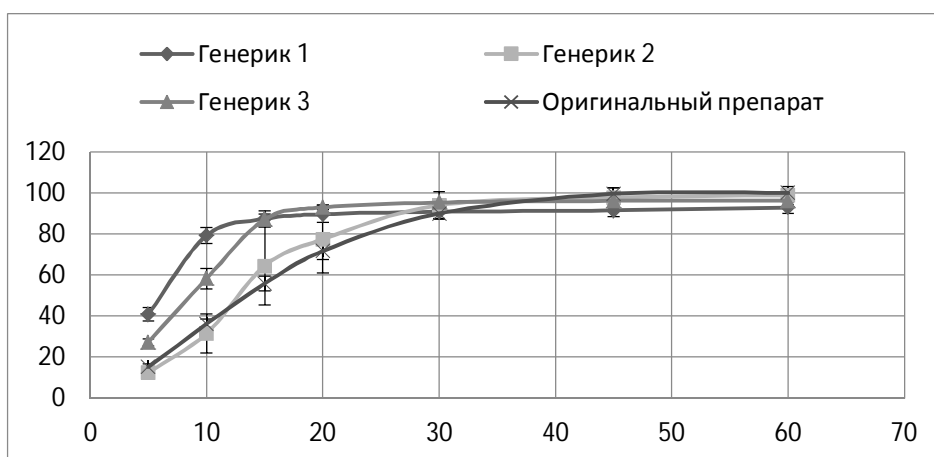


Рисунок 1. – Профили высвобождения сравниваемых лекарственных средств в модельной среде с рН 2,0

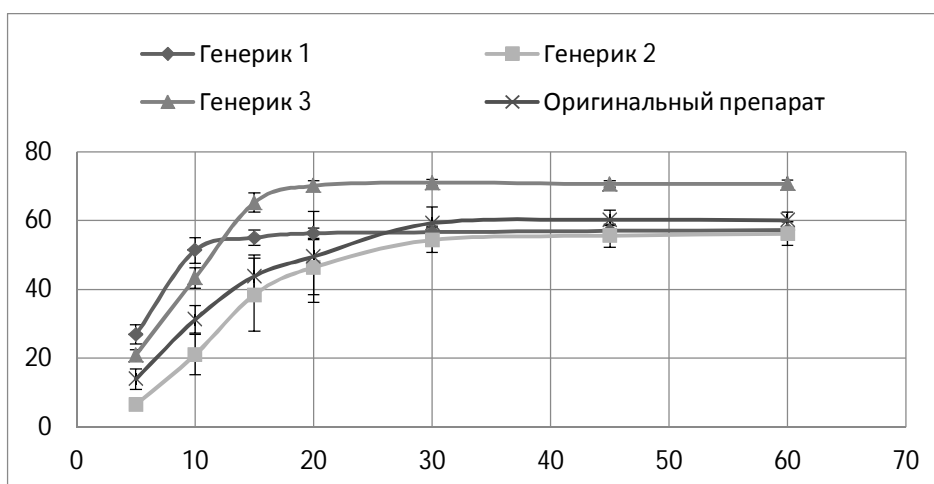


Рисунок 2. – Профили высвобождения сравниваемых лекарственных средств в модельной среде с рН 4,5

Для оценки эквивалентности и расчета факторов сходимости и различия использовались временные интервалы 5–30 мин (одна временная точка после высвобождения более 85% или выхода на плато). Расчет критериев эквивалентности согласно полученным данным степени высвобождения в среде с рН 2,0 продемонстрировал неэквивалентность ГЛС 1 и 3 по факторам f_1 и f_2 , которые составили 44/28 для ГЛС 1 и 34/34 для ГЛС 3 соответственно при требуемом диапазоне значений от 0 до 15 для фактора f_1 и от 50 до 100 для фактора f_2 . Таким образом, значения факторов f_1 и f_2 кинетики высвобождения клопидогреля из ГЛС 1 и 3 в среду растворения с рН 2,0 оказались вне значений границ приемлемости (таблица 1).

Таблица 1. – Результаты расчета критериев эквивалентности для генерических ЛС 1 и ЛС 3

ЛС	f_1	Границы f_1	f_2	Границы f_2	Результат
ГЛС 1	44	0–15	28	50–100	Не соответствует
ГЛС 2	34	0–15	34	50–100	Не соответствует

В связи со значительной вариабельностью результатов степени высвобождения действующего вещества ГЛС 2 в модельную среду, оценку результатов эквивалентности проводили по определению доверительных интервалов и установления интервальных границ (при $P=0,95$) для средних значений высвобождения в среду с рН 2,0. Поскольку доверительные интервалы для средних значений высвобождения клопидогреля в среду растворения с рН 2,0 препарата 2 и оригинального ЛС перекрылись, ГЛС 2 был признан эквивалентным по кинетике растворения в среде с рН 2,0 РЛС.

Для оценки эквивалентности ЛС по кинетике высвобождения исследуемых ЛС в среду растворения с рН 4,5 ввиду значительной вариабельности полученных результатов использовался метод сравнения интервальных границ (при $P=0,95$) для средних значений в интервале времени 5–30 мин. Для ГЛС 3 доверительные интервалы для средних значений не перекрылись по всем пяти точкам выбранных интервалов времени, для ГЛС 1 – по трем точкам, для ГЛС 2 – по двум временным точкам. Исходя из вышеуказанного, был сделан вывод, что все тестируемые ЛС по кинетике высвобождения в среду с рН 4,5 не эквиваленты РЛС (таблица 2).

Таблица 2. – Доверительные интервалы значений высвобождения клопидогреля в модельную среду с рН 4,5

ЛС	Время, мин				
	5	10	15	20	30
Референтное ЛС	11,0–16,8	27,2–35,1	39,9–47,7	41,1–57,9	56,2–62,2
Генерическое ЛС 1	24,1–29,8	47,6–55,0	52,7–57,3	54,8–57,9	54,8–58,4
Генерическое ЛС 2	5,5–7,5	15,1–26,9	27,8–49,0	38,4–54,3	50,7–57,9
Генерическое ЛС 3	19,3–22,5	40,4–46,2	62,4–68,0	68,6–71,7	70,0–72,0

Примечание – Жирным шрифтом отмечены доверительные интервалы значений высвобождения во временных точках, для которых определено перекрытие со значениями ДИ для референтного ЛС.

Принимая во внимание существенные различия между сравниваемыми ГЛС и оригинальным ЛС по ряду биофармацевтических параметров, можно сделать вывод о значимом влиянии последних на кинетику высвобождения действующего вещества *in vitro* в условиях приближенных к физиологическим.

Установлены значимые различия содержания примесей – продуктов гидролитического разложения и энантиомерной инверсии – в генерических ЛС по сравнению с референтным ЛС.

В результате проведенного исследования было установлено существенное (от 5 до 11 раз) превышение содержания продукта гидролитического расщепления (примеси А) в ГЛС, содержащих клопидогрель, по сравнению с оригинальным ЛС. Содержание неактивного R-энантиомера превысило таковое значение в оригинальном ЛС от 3,4 до 4,9 раз в генерических ЛС 1 и 2 соответственно.

Таблица 3.– Содержание примесей в исследуемых ЛС

Наименование примеси	Площади пиков примесей			
	РЛС	ГЛС 1	ГЛС 2	ГЛС 3
Примесь А	1,9	21,8	21,3	9,5
Примесь В1	6,1	22,1	3,6	0,74
Примесь С	25,5	87,3	126	7,3
Сумма площадей идентифицируемых примесей	33,5	131,2	150,9	17,5
Сумма примесей тестируемых ЛС по отношению к РЛС	1	3,9	4,5	0,52

Для генерических копий 1 и 2 было выявлено значительное содержание ряда неидентифицируемых примесей в зоне примеси А (продукта гидролитического разложения), что с учетом данных иных исследователей о продуктах окисления клопидогреля (описанная примесь Д) может свидетельствовать о наличии примесей, представляющих собой продукты окислительного и гидролитического разложения клопидогреля. Для ГЛС 1 и ГЛС 2 характерно наибольшее содержание неидентифицированных примесей в данной зоне, практически не определяемых в оригинальном ЛС.

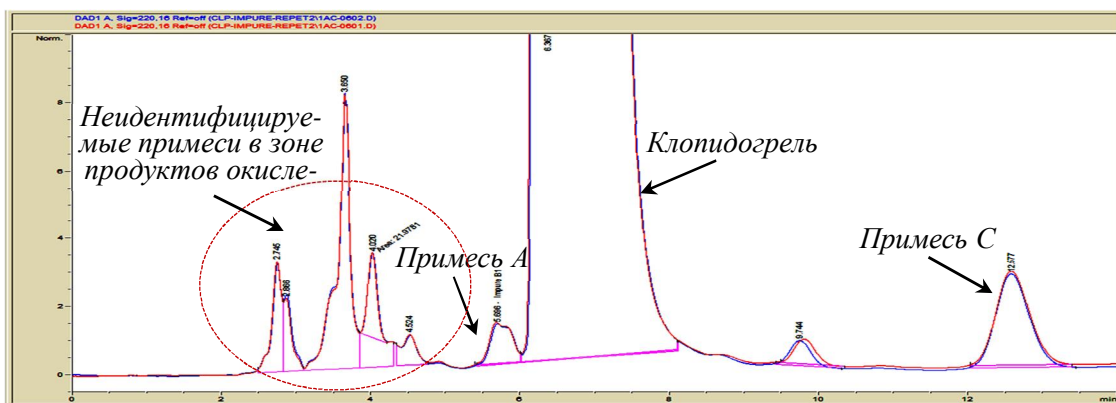


Рисунок 3. – Совмещенные хроматограммы примесей клопидогреля генерического лекарственного средства 1

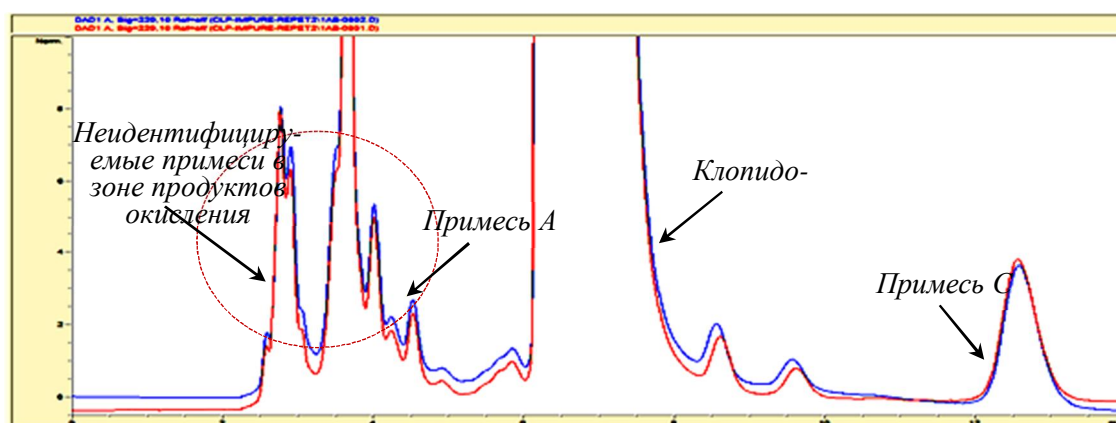


Рисунок 4. – Совмещенные хроматограммы примесей клопидогреля генерического лекарственного средства 2

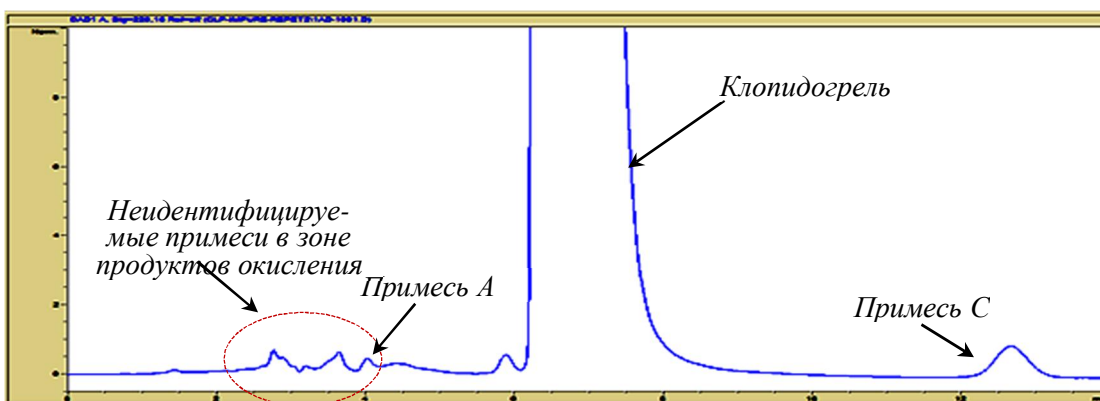


Рисунок 5. – Совмещенные хроматограммы примесей клопидогреля референтного лекарственного средства

Результатами оценки пригодности хроматографической системы, характеризующими селективность и эффективность используемой методики, было подтверждено соответствие параметров хроматографического разделения предъявляемым требованиям, что позволяет использовать методику с целью идентификации и количественного определения примесей.

Выявленные в ходе исследования различия в содержании продуктов разложения и энантиомерной инверсии в выборке генерических копий, имеющих ряд отличий по совокупности биофармацевтических параметров, свидетельствуют о влиянии вспомогательных веществ и параметров технологического процесса на стабильность действующего вещества.

В 4-й главе изложены результаты неинтервенционного мониторинга АДФ-индуцированной остаточной реактивности тромбоцитов в выборке пациентов принимающих антиагрегантную терапию с назначением клопидогрель-содержащих ЛС более 7 сут.

Подтверждена корреляция данных in vitro–in vivo. Выполнена оценка распределения полученных значений остаточной агрегационной активности тромбоцитов по двум выборкам. Критерий согласия Колмогорова, использованный для проверки гипотезы о нормальном распределении выборочной совокупности, составил 0,405 для выборки ГЛС и 0,584 для РЛС, что с вероятностью 0,997 и 0,864 соответственно позволило сделать вывод о случайном отклонении фактических (эмпирических) частот от теоретических и принять нулевую гипотезу о нормальном распределении эмпирических значений измеряемого параметра. Выборки характеризовались существенными различиями по доле пациентов, не достигших целевого значения подавления АДФ-стимулированной агрегации тромбоцитов (39,6% и 6,7%), различиями средних значений остаточной реактивности тромбоцитов по выборке (142,1 и 166,4 в группах референтного и генерического ЛС соответственно), а также максимальных значений в выборках (242 для референтного, 125% от уровня целевого значения, 342 для генерического ЛС, 176% от уровня целевого значения) (рисунок 6).

Критерий Пирсона (χ^2) в отношении соответствия признаков альтернативного явления (достижения либо не достижения целевого значения остаточного уровня АДФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов) составил 6,18 и превысил критическое значение $\chi^2_{0,05}$ 3,842, что подтвердило возможность отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различия между двумя выборками и признания различия в частоте недостаточного уровня подавления АДФ-стимулированной агрегации тромбоцитов между сравниваемыми группами не случайным.

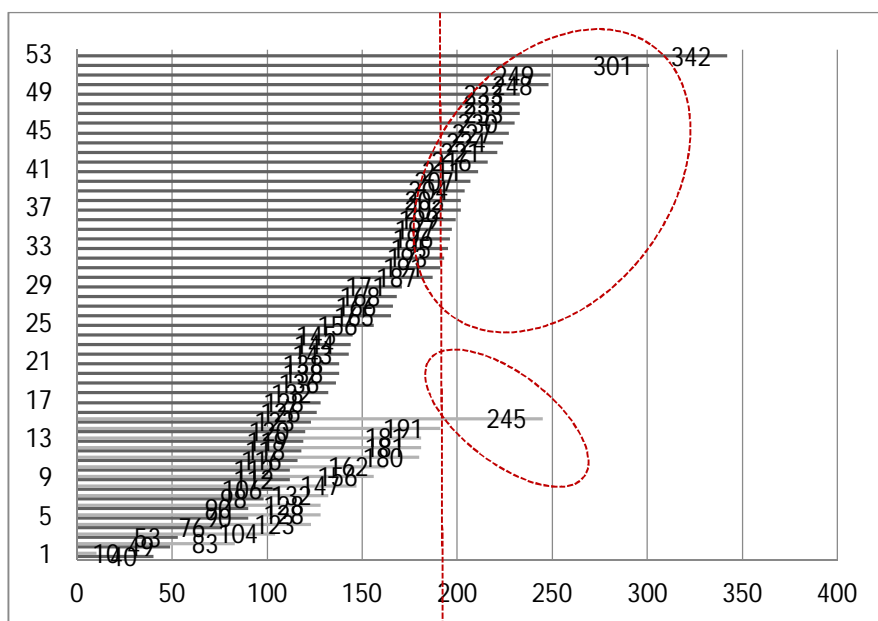


Рисунок 6. – Распределение полученных выборочных значений остаточной агрегации тромбоцитов относительно целевого значения

Полученные данные свидетельствовали о большей вариабельности антиагрегантного действия ГЛС, что выразилось в большей доле пациентов, не достигших целевых значений подавления агрегации тромбоцитов, а также в большем разбросе получаемых значений показателя остаточной реактивности тромбоцитов. Выявленная вариабельность может являться следствием отличий биодоступности, что, в свою очередь, может быть обусловлено существенными различиями кинетики высвобождения действующего вещества, определяющей большую скорость поступления клопидогреля в полость желудка, большее гидролитическое разрушение и, соответственно, меньшее количество действующего вещества, достигшего зоны абсорбции в тонком кишечнике. Таким образом, была продемонстрирована корреляция полученных данных *in vitro* и *in vivo*, при которой выявленные при применении дискриминирующих условий различия в тесте кинетики растворения *in vitro* сопровождалась определенными отличиями биодоступности *in vivo*.

В 5-й главе выделена совокупность критических биофармацевтических и фармакологических параметров, определены иные соединения с критическими значениями параметров, на которые может распространяться алгоритм биофармацевтической оценки, выполнена оценка применимости алгоритма.

Определена совокупность критических биофармацевтических и фармакологических параметров действующего вещества, которая должна оцениваться при выполнении биофармацевтической оценки.

В разделе приведено обоснование необходимости выделения в особую группу биофармацевтических и фармакологических параметров, которые оказывают значимое влияние на биофармацевтические свойства системы и биодоступность действующего вещества. В качестве базисного принципа отнесения биофармацевтических и фармакологических параметров к критическим использовалась их способность оказывать влияние на переход действующего вещества в растворенное состояние в требуемом количестве с требуемой скоростью, стабильность действующего вещества в ГЛФ и растворенного вещества в биологических жидкостях, а также достижение необходимой для обеспечения требуемого уровня биодоступности концентрации.

Определены иные соединения II класса БКС со сходными критическими значениями биофармацевтических и фармакологических параметров действующего вещества.

По результатам поиска, согласно установленных критериев отбора по критическим биофармацевтическим параметрам был определен ряд соединений II класса БКС, характеризующихся совокупностью либо комбинацией вышеуказанных свойств, отвечающих критическим значениям биофармацевтических и фармакологических параметров, что определяет необходимость их оценки и учета на различных этапах от разработки до пострегистрационного мониторинга. В число данных соединений были отнесены антиретровирусные ЛС (индинавир, ритонавир, невирапин), антибиотики группы макролидов (азитромицин), гормоны щитовидной железы (левотироксин), иммуносупрессанты (такролимус, циклоспорин А), противоэпилептические средства (карбамазепин).

Выполнена оценка применимости выделения критических значений биофармацевтических и фармакологических параметров.

С целью оценки применимости и клинической значимости определения критических значений биофармацевтических и фармакологических параметров при разработке и изучении воспроизведенных моделей ГЛС II класса БКС, а также наличия корреляции между данными характеристиками действующего вещества и выявляемыми на пострегистрационном этапе отклонениями от ожидаемого профиля безопасности и эффективности был выполнен обзор по наличию в отношении выделенной группы соединений с критическими значениями параметров сведений о выявлении сигналов – возможных отличий профиля эффективности и безопасности ЛС данной группы от ожидаемого на пострегистрационном этапе. По результатам поиска были выявлены подтверждения неоднократного генерирования сигналов и описания биофармацевтических аспектов риска в отношении индинавира, ритонавира, невирапина, азитромицина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина А, карбамазепина, что подтвердило значимость выделения соединений II класса БКС с критическими значениями

биофармацевтических параметров в особую группу, а также недостаточность используемого сегодня подхода к их фармацевтической разработке.

В **6-й главе** дано описание предлагаемых алгоритмов оценки влияния биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности ЛС и внесены предложения по оптимизации тестирования ЛС *in vitro*.

На основании выполненной экспериментальной части работы, оценки сигналов о подозреваемом изменении профилей эффективности и безопасности, данных медицинской и фармацевтической научной литературы были разработаны алгоритмы оценки влияния биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности ЛС с целью применения для оценки соединений II класса БКС *in vitro*.

Алгоритм оценки влияния биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности лекарственных средств при оценке сигнала. В основу алгоритма положена поэтапная оценка критических биофармацевтических параметров (классификационное отнесение, кислотно-основные свойства, кристаллическая структурная форма, оптическая изомерия, физико-химическая стабильность *in vitro* и *in vivo*, технологические свойства), составляющих биофармацевтические факторы риска по данному компоненту системы, а также фармакокинетических и фармакодинамических особенностей действующего вещества с определением последующих направлений оценки, верификации и валидации сигнала исходя из полученных результатов. Цель алгоритма – построение научно обоснованных этапов оценки сигнала, направленных на выявление причин подозреваемых отклонений профиля эффективности и/или безопасности ЛС II класса БКС на этапе процедуры биофармацевтической оценки сигнала, а также определение порядка действий по верификации установленных причин отклонений и принятию дальнейших корректировочных мер и мер регуляторного характера. На основе разработанного алгоритма была разработана и внедрена стандартная операционная процедура УП «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении» «Выполнение биофармацевтической оценки сигнала о подозреваемом отклонении профиля эффективности и/или безопасности лекарственного средства».

Алгоритм оценки биофармацевтических факторов при выполнении фармацевтической разработки генерических лекарственных средств II класса биофармацевтической классификационной системы. В основу алгоритма положена поэтапная оценка критических биофармацевтических параметров и фармакокинетических особенностей действующего вещества, а также прогностическая биофармацевтическая оценка направления подбора вспомогательных веществ и параметров технологического процесса. Цель алгоритма – построение и практическая реализация научно обоснованной стратегии моделирования оптимальной совокупности параметров по основным биофармацевтиче-

ским факторам, оказывающим значимое влияние на параметры эффективности, безопасности и стабильности ЛС. Алгоритм включает компонент действий, направленный на оценку правильности модели и достижения требуемого уровня воспроизведения по основным параметрам биофармацевтических свойств ГЛФ.

Направления оптимизации тестирования лекарственных средств II класса биофармацевтической классификационной системы *in vitro*. Практической и аналитической частью работы продемонстрировано, что существующий сегодня подход к тестированию ЛС II класса БКС *in vitro* не позволяет создать условия, способствующие выявлению значимых отличий воспроизведенных лекарственных форм. Для ЛС II класса БКС стандартные условия теста, являясь более благоприятными для растворения по сравнению с физиологическими условиями, представляются недостаточно эффективными для выявления различий в биофармацевтических свойствах, что может привести к клинически значимым отличиям *in vivo*. Направления оптимизации ТСКР с целью приближения к физиологическим условиям предлагаются в отношении основных параметров теста, которые включают значение рН в кислой среде, особенно значимое для растворения соединений со свойствами слабых оснований, скорость вращения лопастной мешалки, определяющая гидродинамические условия растворения, и использование сурфактантов, которые изменяют значимый с точки зрения прогнозирования биодоступности параметр растворения, не имея адекватной корреляции с физиологическими условиями. С целью повышения прогностической ценности ТСКР и исключения условий, при которых нивелируются значимые отличия биофармацевтических свойств для ЛС II класса БКС со свойствами слабых оснований предложено в рамках тестирования моделей при выполнении фармацевтической разработки, а также пострегистрационного мониторинга использование альтернативных условий проведения теста при рН 2,0 в кислой среде, скорости вращения лопастной мешалки не более 50 об./мин и отсутствии сурфактантов. Внедрение данных условий тестирования *in vitro* будет способствовать повышению качества выполняемой фармацевтической разработки, соответствия воспроизведенных ЛС по биофармацевтическим свойствам и профилю эффективности и безопасности характеристикам РЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Использование альтернативных дискриминирующих условий тестирования *in vitro* для выборки генерических ЛС II класса БКС с целью подтверждения наличия значимых отличий биофармацевтических свойств ГЛФ.

С целью выявления различий биофармацевтических свойств выборки воспроизведенных ЛС II класса БКС с прогностически высоким уровнем отличий по биофармацевтическим параметрам была использована методика тести-

рования *in vitro* с моделированием дискриминационных условий, приближенных к физиологическим, позволяющая исключить условия нивелирования различий при применении стандартных условий проведения теста. В результате выполненного испытания были выявлены значимые различия кинетики высвобождения действующего вещества из генерических ЛС, что подтвердило значимое влияние отличий биофармацевтических параметров на биофармацевтические свойства готовых ЛС и необходимость использования дискриминирующих условий ТСКР с целью их выявления у ЛС II класса БКС со свойствами слабых оснований [1,3,7].

2. Использование рутинного метода агрегометрии для подтверждения корреляции данных *in vitro*–*in vivo* ЛС группы антиагрегантов.

Для подтверждения значимости выявленных различий *in vitro*, а также возможности использования методики с прогностической целью для моделирования условий *in vivo* был выполнен неинтервенционный мониторинг, позволяющий оценить степень реализации антиагрегантного действия по оценке остаточной P2Y₁₂-реактивности тромбоцитов. Продемонстрированная корреляция позволяет использовать данный метод в качестве активного метода пострегистрационного мониторинга эффективности и безопасности ЛС группы антиагрегантов, применяемых при жизнеугрожающей патологии [6].

3. Разработан алгоритм оценки влияния биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности ЛС II класса БКС для использования при выявлении отклонений профиля безопасности и/или эффективности ЛС в ходе пострегистрационного мониторинга.

На основе проведенной работы по оценке *in vitro* и *in vivo* биофармацевтических свойств выборки ЛС II класса БКС на основе клопидогреля бисульфата, характеризующихся совокупностью критических значений биофармацевтических и фармакологических параметров, а также определения совокупности критических биофармацевтических и фармакологических параметров, разработан алгоритм оценки влияния биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности ЛС II класса БКС для применения при выявлении отклонений профиля эффективности и безопасности ЛС в ходе пострегистрационного мониторинга. Алгоритм включает инструмент биофармацевтической оценки *in vitro* генерических ЛС II класса БКС, характеризующийся требуемым дискриминационным уровнем и позволяющий выявить клинически значимые биофармацевтические отличия соединений со свойствами слабых оснований. Для алгоритма подтверждена область применения и актуальность, алгоритм протестирован на других ЛС II класса БКС, включая биофармацевтическую оценку сигналов на ЛС данной группы [1,2,3,4,6].

4. Разработан алгоритм оценки биофармацевтических факторов для использования при выполнении фармацевтической разработки генерических ЛС II класса БКС для использования отечественными производителями.

На основании полученных данных по биофармацевтической оценке выборки ЛС II класса БКС, определения совокупности критических биофармацевтических и фармакологических параметров, а также оценки данных по модифицирующему действию критических биофармацевтических параметров на биофармацевтические свойства выборки ЛС II класса БКС разработан алгоритм оценки биофармацевтических факторов при выполнении фармацевтической разработки генерических ЛС II класса БКС как более сложного для воспроизведения класса ЛС. Алгоритм включает прогностическую биофармацевтическую оценку направления подбора вспомогательных веществ и параметров технологического процесса для ЛС II класса БКС, исходя из полученных значений критических биофармацевтических параметров, а также инструмент оценки *in vitro* достижения требуемых значений биофармацевтических свойств модели, обладающий оптимальным уровнем выявления значимых биофармацевтических отличий [1,2,3,5,7].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанный алгоритм оценки биофармацевтических факторов для ЛС II класса БКС для использования при выявлении отклонений профиля безопасности и/или эффективности ЛС является систематизированным, научно обоснованным подходом к оценке данных пострегистрационного мониторинга, позволяет выявить причины наблюдаемых отклонений, способствует обоснованному принятию дальнейших мер по верификации данных, а также мер регуляторного характера. Внедрение алгоритма оценки в форме стандартной операционной процедуры позволит повысить эффективность и научно обоснованный уровень выполняемых работ по оценке сигналов, будет способствовать повышению эффективности работы национальной системы фармаконадзора по обеспечению контроля эффективности и безопасности фармакотерапии.

Внедрение алгоритма оценки биофармацевтических факторов для ЛС II класса БКС для использования отечественными производителями при выполнении фармацевтической разработки на фармацевтических предприятиях будет способствовать существенному повышению качества работ по разработке ЛС, которые сопряжены с рядом сложностей в достижении требуемого уровня эквивалентности. Внедрение на этапе разработки подхода тестирования *in vitro* с использованием дискриминирующих условий позволит существенно сократить риски не достижения биоэквивалентности и финансовых потерь при тестировании *in vivo* на здоровых добровольцах с учетом высокого уровня *IVIVC* для данного класса при применении соответствующих условий тестирования. Внедрение алгоритма будет способствовать повышению эффективности и без-

опасности разрабатываемых ЛС II класса БКС, а также надлежащему контролю изменений в процессе производства.

Внесены предложения по альтернативным условиям проведения ТСКР при выполнении фармацевтической разработки, контроле изменений и пострегистрационном мониторинге для ЛС II класса БКС со свойствами слабых оснований. С учетом проведенного исследования, национальных и международных данных пострегистрационного мониторинга, данных специализированной литературы, современных разработок в направлении оптимизации этапов тестирования ЛС предложено дополнение к требованиям нормативных документов по условиям проведения ТСКР для ЛС II класса БКС со свойствами слабых оснований. Изменение условий проведения теста на более дискриминирующие для данной группы ЛС имеет важное значение и направлено на обеспечение надлежащей оценки соответствия *in vitro* и выявление важных с клинической точки зрения биофармацевтических отличий, которые могут нивелироваться в случае проведения теста при стандартных условиях. Внедрение альтернативных условий тестирования *in vitro* будет способствовать повышению качества выполняемой производителями фармацевтической разработки, достижения соответствия воспроизведенных ЛС по биофармацевтическим свойствам, а также профилю эффективности и безопасности характеристикам референтного ЛС, что имеет особую значимость для ЛС с узким терапевтическим интервалом и применяемым при жизнеугрожающей патологии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи

1. Сеткина, С.Б. Влияние биофармацевтических факторов на эквивалентность *in vitro* воспроизведенных лекарственных средств на основе клопидогреля / С.Б. Сеткина, О.М. Хишова, Л.В. Зубкевич // Вестн. фармации. – 2014. – № 1. – С. 33–38.
2. Сеткина С.Б. Сравнительная оценка содержания примесей в лекарственных средствах, содержащих клопидогреля бисульфат / С.Б. Сеткина, О.М. Хишова, Л.В. Зубкевич // Вестн. фармации. – 2014. – № 2. – С. 50–58.
3. Сеткина С.Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности / С.Б. Сеткина, О.М. Хишова // Вестн. ВГМУ. – 2014. – № 4. – С. 153–163.

Практическое руководство

4. Доценко, Э.А. Надлежащая клиническая практика: стандартные операционные процедуры клинического центра для врачей-исследователей / Э.А. Доценко, Д.Р. Рождественский, С.Б. Сеткина и др. – 1-е изд. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 208 с.

Материалы конференций, конгрессов

5. Сеткина, С.Б. Влияние биофармацевтических факторов на стабильность и эквивалентность *in vitro* воспроизведенных лекарственных средств на основе клопидогреля / С.Б. Сеткина, О.М. Хишова, Л.В. Зубкевич // III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего»: Сб. материалов конф., Санкт-Петербург, 25–26 апреля 2013 г. – СПб., 2013. – С. 200.
6. Сеткина, С.Б. Оценка двух сигналов о подозреваемой терапевтической неэффективности с использованием алгоритма оценки биофармацевтических свойств / С.Б. Сеткина, О.М. Хишова // XVI междунар. конф. студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века», посвященная 80-летию образования ВГМУ: Сб. материалов конф., Витебск, 23–24 октября 2014 г. – Витебск, 2014. – С. 117.
7. Сеткина, С.Б. Возможность применения теста сравнительной кинетики растворения в стандартных средах для клопидогреля с целью оценки различий растворения *in vivo* / С.Б. Сеткина, О.М. Хишова // 68-я науч. сессия сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации», Витебск, 31 января–1 февраля 2014 г. – Витебск, 2013. – С. 296–298.

РЕЗЮМЕ

Сеткина Светлана Борисовна

Алгоритм оценки влияния биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности лекарственных средств II класса биофармацевтической классификационной системы

Ключевые слова: биофармацевтическая классификационная система, клопидогрель, тест сравнительной кинетики растворения, биофармацевтические факторы, биодоступность.

Объект исследования: генерические лекарственные средства, результаты ТСКР, результаты агрегометрии.

Цель работы: разработка комплексного и научно-обоснованного подхода оценки влияния критических биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности лекарственных средств.

Методы исследования и аппаратура: использованы фармако-технологические, физико-химические и фармакодинамические методы исследования.

Полученные результаты и их новизна: экспериментально продемонстрировано влияние биофармацевтических факторов на биофармацевтические свойства и профиль эффективности/безопасности ЛС II класса БКС с оценкой корреляции данных *in vitro* и *in vivo*. Предлагается введение дифференцированного подхода к определению условий выполнения ТСКР с учетом биофармацевтической классификации, физико-химических и фармакокинетических свойств ЛС. Предложены дискриминирующие условия выполнения ТСКР для ЛС II класса БКС с целью выявления значимых отличий биофармацевтических свойств. Впервые разработаны алгоритмы оценки влияния биофармацевтических факторов на параметры эффективности и безопасности ЛС II класса БКС для использования в регуляторной практике и при выполнении фармацевтической разработки генерических ЛС.

Рекомендации по использованию: результаты работы предназначены для использования в регуляторной практике фармаконадзора и при выполнении фармацевтической разработки генерических ЛС и внедрены в стандартные операционные процедуры производителей ЛС и регуляторную практику.

Область применения: фармацевтическая промышленность и регуляторная деятельность в области фармаконадзора.

SUMMARY

Setkina Sviatlana Borisovna

Algorithm of evaluation of the impact of biopharmaceutical factors on the effectiveness and safety parameters of drugs belong to II class of biopharmaceutical classification system

Keywords: biopharmaceutical classification system, clopidogrel, comparative dissolution testing, biopharmaceutical factors, bioavailability.

Object of research: generic products, results of comparative dissolution testing, results of aggregometry.

Purpose: development of the complex and scientifically justified approach of evaluation of impact of critical biopharmaceutical factors of the effectiveness and safety parameters of medicinal products.

Methods and equipment: pharmaceutical, technological, chemical and pharmacodynamics methods of research were used.

Results and novelty: by the results of research has been demonstrated the impact of biopharmaceutical factors on effectiveness/safety profile of drugs belong to II BCS class and *in vitro-in vivo* correlation has been evaluated. Implementation of differentiated approach to DT specification based on BCS, physical, chemical and pharmacokinetic properties of drugs is proposed. Discriminatory conditions of DT specification for drugs of II BCS class is proposed for revealing of significant deviation of biopharmaceutical properties. Algorithms of evaluation of the impact of biopharmaceutical factors on effectiveness and safety parameters of drugs belong to II class of BCS for implementation in regulatory practice and within pharmaceutical development of generic products are developed at first.

Recommendation for use: results of work could be used in regulatory pharmacovigilance practice and within pharmaceutical development of generic products and currently implemented in standard operational procedures in pharmaceutical industry and regulatory practice.

Field of application: pharmaceutical industry and pharmacovigilance regulatory activity.

РЭЗІЮМЭ

Сеткіна Святлана Барысаўна

Алгарытм ацэнкі ўплыву біяфармацэўтычных фактараў на параметры эфектыўнасці і бяспекі лекавых сродкаў II класа біяфармацэўтычнай класіфікацыйнай сістэмы

Ключавыя словы: біяфармацэўтычная класіфікацыйная сістэма (БКС), клапідагрэль, тэст параўнальнай кінетыкі растварэння, біяфармацэўтычныя фактары, біядаступнасць.

Аб'ект даследавання: генерычныя лекавыя сродкі (ЛС), вынікі тэсту параўнальнай кінетыкі растварэння (ТПКР), вынікі агрэгаметрыі.

Мэта даследавання: распрацоўка комплекснага і навуковаабгрунтаванага падыходу да ацэнкі ўплыву крытычных біяфармацэўтычных фактараў на параметры эфектыўнасці і бяспекі лекавых сродкаў.

Метады даследавання і апаратура: фармака-тэхналагічныя, фізіка-хімічныя і фармакадынамічныя метады даследавання.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: эксперыментальна прадэманстраваны ўплыў фармацэўтычных фактараў на біяфармацэўтычныя ўласцівасці і профіль эфектыўнасці/бяспекі лекавых сродкаў II класа БКС з ацэнкай карэляцыі дадзеных *in vitro* і *in vivo*. Прапануецца ўвядзенне дыферэнцыраванага падыходу да вызначэння ўмоў выканання ТПКР з улікам біяфармацэўтычнай класіфікацыі, фізіка-хімічных і фармакакінетычных уласцівасцяў ЛС. Прапанаваны дыскрымінацыйныя ўмовы выканання ТПКР для ЛС II класа БКС з мэтай выяўлення значных адрозненняў біяфармацэўтычных уласцівасцяў. Упершыню распрацаваны алгарытм ацэнкі ўплыву біяфармацэўтычных фактараў на параметры эфектыўнасці і бяспекі ЛС II класа БКС для выкарыстання ў рэгулярнай практыцы і пры выкананні фармацэўтычнай распрацоўкі генерычных ЛС.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі прызначаны для выкарыстання ў рэгулярнай практыцы фармаканадзору і пры выкананні фармацэўтычнай распрацоўкі генерычных ЛС, ўкаранёны ў стандартных аперацыйных працэдурах вытворцаў лекавых сродкаў і рэгулярнай практыцы.

Вобласць прымянення: фармацэўтычная прамысловасць і рэгулярная дзейнасць у фармаканадзоре.

Подписано в печать __ __ 2015. Формат 60×84/16.
Бумага типографическая №2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. ____
Тираж __ экз. Заказ № __.

Издательство УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет» ЛП №02330/453 от 30.12.2013 г.
Отпечатано на ризографе УО «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет», 210023, г. Витебск, пр-т. Фрунзе, 27