

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР

**Проведення Порівняльних Досліджень *In Vitro* Для Підтвердження
Еквівалентності Лікарських Засобів У Твердій Дозованій Формі
Системної Дії**

Методичні рекомендації

Київ – 2007

Авторський колектив:

канд. хім. наук Чумак В.Т.
канд. хім. наук Баула О.П.
д-р мед. наук, проф. Соловйов А.І.
д-р біол. наук Тишкін С.М.
Колодій Ю.В.

Рецензенти:

академік АМН України Головенко М.Я.
д-р хім. наук, проф. Гризодуб О.І.

ЗМІСТ

	ВСТУП.....	4
1	ПІДТВЕРДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ БЕЗ ПРОВЕДЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	4
2	ДОВЕДЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ <i>in vitro</i>	6
2.1.	Наукові положення, на яких базується доведення еквівалентності при проведенні досліджень <i>in vitro</i>	6
2.2.	Біофармацевтична система класифікації.....	6
2.3.	Умови застосування порівняльних досліджень <i>in vitro</i>	7
2.4.	Процедура проведення порівняльних досліджень <i>in vitro</i>	8
2.4.1	Вибір референтного препарату.....	8
2.4.2	Дослідження кількісного та якісного складу препаратів.....	8
2.4.3	Вивчення ризику, пов'язаного з рішенням щодо еквівалентності препаратів в дослідженнях <i>in vitro</i>	9
2.4.4	Встановлення розчинності (біофармацевтичної) діючої речовини.....	9
2.4.5	Встановлення ступеня проникнення діючої речовини.....	9
2.4.6	Вивчення розчинення лікарського засобу.....	11
2.5.	Особливості проведення порівняльних досліджень <i>in vitro</i> залежно від класу діючої речовини за БСК.....	12
2.6.	Процедура проведення порівняльних досліджень <i>in vitro</i> для доведення еквівалентності пропорційно подібних генеричних препаратів.....	13
2.6.1	Тверда дозована форма з негайним вивільненням.....	14
2.6.2	Тверда дозована форма з відтермінованим вивільненням.....	14
2.6.3	Тверда дозована форма з модифікованим вивільненням.....	14
2.7.	Доведення еквівалентності препаратів при внесенні змін типу I або типу II.....	14
3.	ФОРМА ЗВІТУ ЩОДО ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ <i>in vitro</i> ПРИ ДОВЕДЕННІ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ПРЕПАРАТІВ.....	14
4.	ВИСНОВКИ	18
	ЛІТЕРАТУРА	18
	Додаток 1	20
	Додаток 2	30

ВСТУП

В фармацевтичному секторі України здійснюється гармонізація законодавчої та нормативної бази з відповідними директивами і нормами Європейського Союзу. Ця гармонізація відноситься до фармацевтичної розробки лікарських засобів, їх реєстрації та виробництва.

Даний документ стосується процедури реєстрації лікарських засобів, які не є інноваційними. При реєстрації таких препаратів (генеричних, багатоджерельних), в першу чергу, має гарантуватись їх терапевтична еквівалентність та взаємозамінність з референтним препаратом.

Для доведення взаємозамінності (еквівалентності) препаратів можна застосовувати такі методи:

- порівняльні фармакокінетичні дослідження *in vivo*,
- порівняльні фармакодинамічні дослідження *in vivo*,
- порівняльні клінічні дослідження *in vivo*,
- порівняльні тестування *in vitro*.

У деяких випадках еквівалентність лікарських засобів підтверджується без проведення будь-яких порівняльних досліджень.

Враховуючи те, що доведення еквівалентності препаратів з використанням порівняльних досліджень *in vivo* достатньо повно викладене в настановах 42-7.0:2005 та 42-7.1:2005 [1, 2], в цьому документі наведена детальна інформація щодо можливості застосування і проведення досліджень еквівалентності *in vitro*, та перераховані випадки, коли для підтвердження еквівалентності нема потреби проводити дослідження.

Ці рекомендації будуть корисними для підприємств, організацій і установ, які подають матеріали на державну реєстрацію або вносять зміни в реєстраційні матеріали на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для науково-експертних організацій та регуляторних органів, а також спеціалістів, які здійснюють експертизу на етапі реєстрації лікарських засобів.

1. ПІДТВЕРДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ПРЕПАРАТІВ БЕЗ ПРОВЕДЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Взаємозамінність (еквівалентність) генеричних і референтних лікарських засобів не потребує подальшого підтвердження шляхом проведення порівняльних досліджень за умов дотримання вимог належної виробничої практики та стандартів якості у випадках, коли лікарські засоби [3]:

а) є препаратами, що призначаються парентерально (наприклад, внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово) у вигляді водних розчинів, які містять таку саму діючу речовину в тій самій молярній концентрації, що і референтний препарат, і з такими самими або подібними допоміжними речовинами в порівнюваних з референтним препаратом

концентраціях. Деякі допоміжні речовини (наприклад, буфери, консерванти і антиоксиданти) можуть відрізнитись за умови доведення, що у даних концентраціях вони не впливають на безпечність та/або ефективність лікарського засобу;

б) є фармацевтично еквівалентними препаратами і є розчинами для орального застосування (наприклад, сиропи, еліксири і настойки), котрі містять діючу речовину в тій самій молярній концентрації, що і референтний препарат, і містять, в основному, такі самі допоміжні речовини в порівнюваних концентраціях. При обґрунтуванні еквівалентності слід ретельно вивчати допоміжні речовини, про які відомо, що вони впливають на проходження шлунково-кишковим трактом (ШКТ), проникність у ШКТ і, таким чином, абсорбцію або стабільність діючої речовини в ШКТ;

в) є фармацевтично еквівалентними препаратами і знаходяться у формі порошків для приготування розчинів, і кінцевий розчин відповідає вищенаведеним вимогам а) або б);

г) є фармацевтично еквівалентними препаратами і є газами;

д) є фармацевтично еквівалентними препаратами і є вушними або очними препаратами, виготовленими у вигляді водних розчинів, котрі містять таку (такі) саму (-і) діючу (-і) речовину (-и) в такій самій молярній концентрації (-ях) і, по суті, такі ж допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що і референтний препарат. Деякі допоміжні речовини (наприклад, консерванти, буфери, речовини, які коректують густину, або згущувачі) можуть відрізнитись за умови доведення, що при їх використанні не передбачається вплив на безпечність та/або ефективність лікарського засобу;

е) є фармацевтично еквівалентними препаратами і є препаратами місцевої дії, які готують у вигляді водних розчинів, що містять ті самі діючі речовини в тій самій молярній концентрації, і, по суті, ті самі допоміжні речовини в порівнюваних концентраціях, що і референтний препарат;

ж) є фармацевтично еквівалентними препаратами і є водними розчинами у формі інгаляційно-розпилюючих небулайзером препаратів, або назальні спреї, які застосовуються за допомогою практично однакових пристроїв, і котрі містять таку ж саму діючу речовину в такій самій молярній концентрації і, по суті, такі ж допоміжні речовини в порівнюваних концентраціях, що і референтний препарат. Лікарський засіб може містити інші допоміжні речовини за умови доведення, що при їх використанні не передбачається вплив на безпечність та/або ефективність лікарського засобу.

Для випадків б), в), д), е) та ж) обов'язково доводять, що допоміжні речовини в фармацевтично еквівалентному препараті є, по суті, такі ж і в порівнюваних концентраціях, як і в референтному препараті, або, за можливості (наприклад, у випадках д) і ж)), якщо при їх використанні не передбачається вплив на безпечність та/або ефективність препарату.

2. ДОВЕДЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПОРІВНЯЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ *in vitro*

2.1. Наукові положення, на яких базується доведення еквівалентності при проведенні порівняльних досліджень *in vitro*

У 1998 р. Управлінням з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) для доведення еквівалентності препаратів у твердій дозованій формі (ТДФ) при внесенні змін в матеріали реєстраційного досьє та при масштабуванні виробничого процесу була використана процедура порівняльних досліджень *in vitro* [4]. Пізніше цю процедуру почали застосовувати при поданні матеріалів на реєстрацію деяких генеричних препаратів у ТДФ.

Основою процедури доведення еквівалентності при проведенні порівняльних досліджень *in vitro* є запропонована Амідоном в 1995 р. теорія, що отримала назву Біофармацевтична система класифікації (БСК) [5], та порівняння профілів розчинення зразків препаратів при застосуванні методики тесту «Розчинення», викладеного в Європейській фармакопеї (ЄФ) [6], Державній фармакопеї України (ДФУ) [7] та деяких інших.

Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для доведення еквівалентності препаратів дало поштовх новому призначенню тесту «Розчинення», який зазвичай застосовували лише для контролю якості серійних препаратів з реєстрацією ступеня вивільнення в одній (для форм з негайним вивільненням) або декількох (для форм з відтермінованим чи модифікованим вивільненням) точках відліку часу.

2.2. Біофармацевтична система класифікації

Це наукова система, яка розділяє всі діючі речовини на класи відповідно до їх розчинності у водному середовищі і ступеня проникнення.

У БСК діючі речовини розподілені на речовини з високою та низькою розчинністю (біофармацевтичною), високим та низьким ступенем проникнення.

Речовини з високою розчинністю (біофармацевтичною) – це речовини, найвища рекомендована ВООЗ до застосування доза яких розчиняється в 250 мл або менше водного середовища в діапазоні рН 1.2 - 6.8. Усі інші речовини вважаються такими, що мають низьку розчинність.

Речовини з високим ступенем проникнення – це речовини, які мають ступінь абсорбції більше 85% при вивченні шляхом визначення масобалансу або порівнянні з внутрішньовенною дозою референтного препарату. Всі інші речовини вважають такими, що мають низький ступінь проникнення.

Таким чином діючі речовини в БСК розподіляються на чотири класи:

Клас 1	Речовини з високою розчинністю і високим ступенем проникнення
Клас 2	Речовини з низькою розчинністю і високим ступенем проникнення
Клас 3	Речовини з високою розчинністю і низьким ступенем проникнення
Клас 4	Речовини з низькою розчинністю і низьким ступенем проникнення

Важливість розробленої системи полягає в тому, що в її основі лежать характеристики діючої речовини, які мають вирішальний вплив на біодоступність лікарського засобу. При комбінуванні вищезазначених властивостей діючої речовини з розчиненням лікарського засобу, система враховує три головні фактори, що визначають швидкість і ступінь абсорбції діючої речовини з препарату: розчинення препарату, розчинність (біофармацевтичну) і ступінь кишкового проникнення діючої речовини.

Перелік та класифікація згідно БСК діючих речовин, на основі яких ВООЗ розробила «Список життєвоважливих препаратів» [3], наведені в Додатку 1.

2.3. Умови застосування порівняльних досліджень *in vitro*

Вивчення біоеквівалентності *in vivo* можна замінити порівняльними дослідженнями *in vitro* у випадку, коли генеричний лікарський засіб є ТДФ системної дії, яка містить таку саму діючу речовину і в тій же дозі, що і референтний препарат. При цьому деякі допоміжні речовини можуть відрізнитись при умові, що ці речовини не впливають на безпечність та/або ефективність лікарського засобу.

Основні вимоги при застосуванні порівняльних досліджень *in vitro* такі:

а) діюча речовина повинна відноситись до першого, другого або третього класу БСК (див. у Додатку 1);

б) лікарський засіб повинен мати негайне вивільнення, тобто відноситись до категорії швидкорозчинних або дуже швидко розчинних;

в) лікарський засіб не повинен мати критичного застосування;

г) лікарський засіб не повинен мати вузького терапевтичного вікна (межа ефективність/безпечність) і крутої кривої доза-відклик;

д) лікарський засіб не має бути таблетками для застосування у ротовій порожнині;

е) на біодоступність лікарського засобу не можуть впливати поліморфізм діючої речовини, допоміжні речовини та/або технологічні процеси, які використовуються у виробництві;

є) лікарська форма або діюча речовина не повинна мати проблем з біодоступністю чи біонееквівалентністю, які не стосуються розчинення;

ж) лікарський засіб має вироблятися в умовах, які відповідають вимогам належної виробничої практики (НВП) [8].

Лікарський засіб вважають дуже швидкорозчинним, якщо не менше 85% від вказаної у маркуванні кількості діючої речовини переходить у розчин за 15 хвилин при використанні приладу з лопаттю (50 (75) об/хв) або з кошиком (100 об/хв) у кожному з досліджуваних середовищ об'ємом 900 мл або менше:

- рН 1.2 розчин кислоти хлористоводневої;

- рН 4.5 ацетатний буферний розчин;

- рН 6.8 фосфатний буферний розчин.

Лікарський засіб вважають швидкорозчинним, якщо не менше 85% від вказаної у маркуванні кількості діючої речовини переходить у розчин за

30 хвилин при використанні приладу з лопаттю (50 (75) об/хв) або з кошиком (100 об/хв) у кожному з досліджуваних середовищ об'ємом 900 мл або менше:

- рН 1.2 розчин кислоти хлористоводневої;
- рН 4.5 ацетатний буферний розчин;
- рН 6.8 фосфатний буферний розчин.

Всі інші лікарські засоби відносять до категорії засобів з повільним розчиненням і повільним вивільненням. При їх дослідженні, а також дослідженні препаратів з більш складним механізмом вивільнення (пролонгованим, контрольованим тощо) необхідно проводити інші види випробувань, наприклад, клінічні згідно Наказу МОЗ України від 13.02.2006 р. № 66 [9].

2.4. Процедура проведення порівняльних досліджень *in vitro*

Процедура порівняння досліджуваного і референтного препаратів без вивчення біоеквівалентності *in vivo* враховує кількісний і якісний склад препаратів з точки зору діючих і допоміжних речовин, баланс ризиків з точки зору здоров'я людей і окремого пацієнта, а також результати трьох основних досліджень:

- встановлення (або підтвердження) розчинності діючої речовини;
- встановлення (або підтвердження) ступеня проникнення діючої речовини;
- вивчення розчинення лікарського засобу і порівняння профілів розчинення досліджуваного і референтного препаратів.

2.4.1. Вибір референтного препарату.

ВООЗ розроблена процедура вибору референтного препарату [10], алгоритм якої наведений у Додатку 2. В даній процедурі враховані будь-які ситуації, що можуть існувати на ринку: інноваційний препарат, зареєстрований в країні; не зареєстрований в країні, але доступний досліднику; давно знаходиться на ринку тощо. У найгіршому випадку, коли для проведення порівняльних досліджень в країні існують проблеми з вибором, в якості референтного застосовують препарат, зареєстрований в країні за повним реєстраційним досьє (тобто з добре вивченими якістю, безпечністю та ефективністю), котрий, крім того, є лідером на ринку за рівнем продажу. Це означає, що у різних країнах можуть бути різні референтні препарати, які містять одну й ту саму діючу речовину.

2.4.2. Дослідження кількісного і якісного складу препаратів

Дослідження складів препаратів – це вихідна точка, з якої розпочинається процедура доведення взаємозамінності генеричного і референтного препаратів. При цьому необхідно довести (використовуючи літературні дані), що допоміжні речовини, які входять до складу генеричного препарату, добре вивчені для препаратів, які містять дану діючу речовину, і що ці допоміжні речовини не призведуть до відмінностей між досліджуваними препаратами з точки зору абсорбції в ШКТ або не призведуть до взаємодій, які змінюють фармакокінетику діючої речовини.

Наявність допоміжних речовин, які можуть викликати непередбачуваний вплив на біодоступність препарату (наприклад, ПАРи, маніт, сорбіт), ускладнює процедуру доведення еквівалентності препаратів.

Найкращий аргумент для доказу еквівалентності генеричного і референтного препаратів: максимальна подібність складів препаратів.

2.4.3. Вивчення ризику, пов'язаного з рішенням щодо еквівалентності препаратів

Ризик прийняття неправильного рішення щодо еквівалентності досліджуваних препаратів можна знизити, провівши коректну класифікацію діючої речовини і дотримуючись рекомендацій щодо проведення тесту «Розчинення» та порівняння профілів розчинення. Найкращий аргумент для доказу: чим більш подібні профілі розчинення генеричного і референтного препаратів, тобто чим ближчим до 100 є фактор подібності (див. далі), тим менша ймовірність нееквівалентності препаратів.

Крім того, ризик необхідно оцінювати з точки зору клінічного досвіду, застосування препарату в країні (у випадку призначення препарату при важких чи навіть смертельних хворобах ризик, пов'язаний з неправильним рішенням, буде значно більшим, ніж при інших призначеннях), специфічних фармакокінетичних коливань популяції. Лише тоді, коли ризик неправильного рішення для здоров'я населення і окремих пацієнтів прийнятний, можна застосовувати дану процедуру.

2.4.4. Встановлення розчинності (біофармацевтичної) діючої речовини

Встановлення рівноважної розчинності необхідно проводити у трьох буферних розчинах у діапазоні рН 1.2-6.8 (рекомендовані значення рН 1.2, 4.5 та 6.8) при температурі $(37 \pm 1)^\circ \text{C}$. Якщо доведено, що такі значення рН не є придатними для даної діючої речовини, то дослідження розчинності можна проводити при інших умовах, наприклад, враховуючи характеристики іонізації діючої речовини, тобто при $\text{pH} = \text{pK}_a$, $\text{pH} = \text{pK}_a - 1$, $\text{pH} = \text{pK}_a + 1$, де pK_a – константа іонізації діючої речовини.

Рекомендується вивчення розчинності діючої речовини проводити в трьох повторах при кожному із вибраних значень рН. Значення рН кожного буферного розчину необхідно перевіряти до і після експерименту. Можливий розклад діючої речовини або самого буферу в присутності діючої речовини необхідно підтверджувати літературними або експериментальними даними. Отримані результати слід використати для визначення (або підтвердження) класу розчинності (біофармацевтичної) згідно БСК.

2.4.5. Встановлення ступеня проникнення діючої речовини

Прийнятним при визначенні ступеня проникнення діючих речовин може бути дослідження *in vivo* кишкової перфузії у людей. Крім того, ступінь проникнення діючої речовини можна визначати за такими альтернативними методиками:

- *in vivo* або *in situ* кишкова перфузія з використанням моделей тварин;

- *in vitro* проникнення крізь ізольовані тканини тварин або моношар культури епітеліальних клітин.

У даних методичних рекомендаціях для встановлення (або підтвердження) класу діючої речовини згідно БСК викладений метод дослідження *in vitro* з використанням моношару культури епітеліальних клітин.

При застосуванні цього методу як модель використовують культуру клітин колоректальної аденокарциноми людини Caco-2, яка виявляє властивості та характеристики диференційованих епітеліальних клітин кишківника [11]. Ці клітини при відповідних умовах проявляють морфологічні та функціональні властивості, аналогічні абсорбуючим ентероцитам кишечника. Клітини при культивуванні створюють щільні контакти та експресують ферменти ворсяного шару, а також мають транспортні системи, які притаманні ентероцитам тонкого кишківника, включаючи системи транспорту амінокислот, дипептидів, вітамінів, цитостатиків.

Культуру клітин Caco-2 культивують 20 діб на мікропористих фільтрах, протягом цього періоду утворюється диференційований клітинний моношар. Такий термін культивування необхідний для формування щільних контактів, поляризації клітин та високої експресії механізмів переносу. Оцінка цілісності епітеліального моношару здійснюється за допомогою виміру трансепітеліального електричного опору, який досягає стаціонарних значень на десяту добу від початку культивування.

Для доведення придатності методики необхідно провести її валідацію з використанням модельних препаратів. Модельні препарати повинні охоплювати діапазон низького (наприклад, менше 50%), помірного (наприклад, 50-89%) та високого (наприклад, більше 90%) ступеня проникнення. Для оцінки якості моделі Caco-2 необхідно використовувати три маркерних препарати з відомими коефіцієнтами проникнення у діапазоні $1,2-73 \times 10^{-6}$ см/с – метотрексат, пропранололу гідрохлорид, тестостерон. Якщо коефіцієнти проникнення, отримані для цих препаратів на даній моделі клітин Caco-2, не відрізняються від стандартних величин (у межах 20%), то модель вважається адекватною.

Дослідження ступеня проникнення діючої речовини проводять з використанням модельної речовини з відомим коефіцієнтом проникнення як калібрувального препарату. Калібрувальний препарат вносять у перфузивну рідину разом з досліджуваною діючою речовиною або досліджують окремо безпосередньо після дослідження діючої речовини. У випадку сумісного дослідження вибір калібрувального препарату має базуватись на його інертності до діючої речовини (тобто вони не повинні виявляти ніякої фізичної або хімічної взаємодії, чи впливати на ступінь проникнення один одного). Концентрацію досліджуваних речовин вимірюють за допомогою придатного аналітичного методу.

2.4.6. Вивчення розчинення лікарського засобу

Вивчення розчинення досліджуваного лікарського засобу необхідно проводити у порівнянні з референтним препаратом згідно вимог ДФУ (2.9.3) [7] або ЄФ [6], причому дотримуватись таких умов:

- прилад – з кошиком, що обертається (100 об/хв), або з лопаттю (50 (75) об/хв);
- об'єм середовища розчинення – 900 мл або менше, але не менше 500 мл;
- температура середовища розчинення - $(37 \pm 0,5)$ °С;
- середовище розчинення:
 - розчин кислоти хлористоводневої рН 1.2;
 - ацетатний буферний розчин рН 4.5;
 - фосфатний буферний розчин рН 6.8;
- кількість досліджуваних зразків – 12 для досліджуваного препарату і 12 для референтного препарату;
- точки контролю – не менше 3 (не враховуючи нульову), а саме: через 10, 15, 20, 30 та 45 хвилин, причому точка «15 хвилин» є визначальною;
- стандартне відхилення середнього значення для кожного препарату менше 20% в першій точці контролю і не більше 10%, починаючи з другої і до останньої точки контролю.

Порівняння профілів розчинення досліджуваного і референтного препаратів проводять, використовуючи результати, отримані модельно-залежними і модельно-незалежними методами, наприклад, за допомогою лінійної регресії кількості речовини (у відсотках), розчиненої на певні моменти часу, за допомогою статистичного порівняння параметрів функції Вейбулла або за допомогою обчислення фактора подібності, причому особливу увагу приділяють розчиненню в перших точках контролю, а після розчинення 85% діючої речовини з референтного препарату до уваги беруться значення тільки в одній точці контролю.

Фактор подібності f_2 обчислюється за формулою:

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_{(t)} - T_{(t)})^2]^{-0,5} * 100 \},$$

де n – кількість точок контролю;

$R_{(t)}$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла в розчин при кожній зазначеній точці контролю референтного препарату (у відсотках);

$T_{(t)}$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла в розчин при кожній зазначеній точці контролю досліджуваного препарату (у відсотках).

У випадку використання альтернативних методів і підходів має наводитись обґрунтування їх селективності і надійності отриманих результатів.

2.5. Особливості проведення порівняльних досліджень *in vitro* залежно від класу діючої речовини по БСК

Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для генеричних лікарських засобів у ТДФ орального застосування в залежності від класу діючої речовини має деякі особливості [3].

1. Еквівалентність генеричного лікарського засобу, до складу якого входить діюча речовина, що має високу розчинність і високий ступінь проникнення (Клас 1 БСК), може доводитись за результатами досліджень *in vitro* за умови, що:

- препарат відноситься до швидкорозчинних і профіль його розчинення подібний до профілю розчинення референтного препарату у буферних розчинах з рН 1.2, 4.5 і 6.8 при використанні методу з лопаттю (50 (75) об/хв) або з кошиком (100 об/хв), тобто має $f_2 \geq 50$ (або відповідає еквівалентним статистичним критеріям);
- препарат відноситься до дуже швидкорозчинних, як і референтний препарат. Два препарати вважаються еквівалентними, і їх профілі розчинення порівнювати не потрібно.

2. Еквівалентність генеричного лікарського засобу, до складу якого входить діюча речовина, що має високу розчинність і низький ступінь проникнення (Клас 3 БСК), може доводитись за результатами досліджень *in vitro* за умови, що:

- препарат відноситься до дуже швидкорозчинних, як і референтний препарат у буферних розчинах з рН 1.2, 4.5 і 6.8 при використанні методу з лопаттю (50 (75) об/хв) або з кошиком (100 об/хв);
- співвідношення ризик-переваги додатково підтверджені з точки зору ступеня, місця і механізму абсорбції.

Загалом, ризики, пов'язані з невідповідним рішенням щодо еквівалентності препаратів, необхідно оцінювати критичніше, коли ступінь абсорбції низький (особливо, якщо $f_{\text{абс}} < 50\%$), коли місця абсорбції обмежені близько розташованими ділянками в ШКТ та/або коли механізм абсорбції належить до примусових/конкурентних. У будь-якому з вказаних випадків необхідно ретельно вивчити всі допоміжні речовини генеричного препарату з точки зору якісного і кількісного складу – чим більше відхилення від складу референтного препарату, тим більший ризик неправильного рішення щодо взаємозамінності.

3. Еквівалентність генеричного лікарського засобу, до складу якого входить діюча речовина, що має високу розчинність при рН 6.8, але не при рН 1.2 або рН 4.5, з високим ступенем проникнення (деякі сполуки із слабкокислими властивостями, що відносяться до Класу 2 БСК), може доводитись за результатами досліджень *in vitro* за умови, що:

- адсорбована фракція діючої речовини в ШКТ становить більше 85%, і співвідношення доза:розчинність становить 250 мл або менше при рН 6.8;

- препарат швидкокорозчинний (85% діючої речовини переходить у розчин за 30 хвилин і менше) в буферному розчині з рН 6.8 при використанні методу з лопаттю при 50 (75) об/хв або з кошиком при 100 об/хв;
- препарат має такі ж профілі розчинення, розраховані за допомогою фактора подібності (f_2) або еквівалентної статистичної оцінки, як і референтний препарат при трьох значеннях рН 1.2, 4.5 і 6.8;
- додатково оцінені допоміжні речовини (особливо ПАР) з точки зору їх якісного і кількісного складу.

Крім того, для генеричних лікарських засобів, до складу яких входять діючі речовини класу 2 БСК із співвідношенням доза:розчинність 250 мг або менше при значенні рН 6.8, необхідно додатково критично оцінювати допоміжні речовини щодо їх якісного та кількісного складу. Також у випадку, коли $C_{\text{макс}}$ критичне щодо терапевтичної ефективності діючої речовини, то ризик неправильного рішення щодо взаємозамінності і пов'язані з ним ризики для здоров'я населення і окремих пацієнтів недопустимі.

2.6. Процедура проведення порівняльних досліджень *in vitro* для доведення еквівалентності пропорційно подібних генеричних препаратів

Порівняльні дослідження *in vitro* для підтвердження еквівалентності пропорційно подібних за складом генеричних лікарських засобів у вигляді ТДФ можуть використовуватись для реєстрації за спрощеною процедурою.

Пропорційно подібними за складом вважаються лікарські засоби у випадках, коли:

- всі діючі і допоміжні речовини знаходяться в одних і тих же пропорціях у лікарських засобах з різними дозуваннями (наприклад, таблетки з дозуванням діючої речовини 50 мг містять половину всіх речовин того складу, що має дозування 100 мг, і в два рази більше тих же речовин, що в таблетках з дозуванням 25 мг);
- діюча речовина відноситься до класу високоактивних, і її вміст у дозованих формах відносно малий (до 10 мг на одиницю дозованої форми), загальна вага одиниць дозованих форм майже однакова для всіх дозувань (в діапазоні $\pm 10\%$) і допоміжні речовини у всіх дозуваннях однакові.

Основні умови доведення еквівалентності пропорційно подібних генеричних препаратів при застосуванні порівняльних досліджень *in vitro*:

- для одного дозування (зазвичай, найвищого) доведена біоеквівалентність *in vivo* відносно референтного препарату з таким же дозуванням діючої речовини;
- склади інших дозованих форм даного генеричного препарату пропорційно подібні тому складу, який використовували в дослідженнях *in vivo*;
- профілі розчинення всіх дозованих форм генеричного препарату подібні (тобто $f_2 > 50$);

- виробництво всіх дозованих форм генеричного препарату здійснюється в умовах, що відповідають вимогам належної виробничої практики, на одній і тій же виробничій дільниці за однією технологією;
- механізм вивільнення діючої речовини із всіх дозованих форм однаковий.

Для порівняння профілів розчинення пропорційно подібних за складом генеричних препаратів процедура досліджень і оцінка отриманих результатів здійснюється згідно з вимогами, викладеними в п. 2.4.5, для кожної дозованої форми.

2.6.1. Тверді дозовані форми з негайним вивільненням

Профілі розчинення досліджуваних препаратів мають бути подібними у трьох середовищах розчинення (рН 1.2, 4.5, 6.8) в точках контролю, які відповідають їх швидкості розчинення, наприклад, через 10, 15, 20, 30, 45 і 60 хвилин (процедура дослідження і оцінювання викладена в п. 2.4.5).

2.6.2. Тверді дозовані форми з відтермінованим вивільненням

Профілі розчинення досліджуваних препаратів мають бути подібними в точках контролю, які відповідають механізму їх розчинення, тобто і при рН 1.2 (протягом 2 год.), і при рН 6.8 (процедура дослідження і оцінювання викладена в п. 2.4.5).

2.6.3. Тверді дозовані форми з пролонгованим вивільненням

Профілі розчинення досліджуваних препаратів мають бути подібними (тобто $f_2 \geq 50$) в трьох середовищах розчинення (в діапазоні рН від 1.2 до 7.5) в точках контролю, які відповідають їх швидкості розчинення, наприклад, через 1, 2, 4, 6, 8 і 16 годин (процедура дослідження і оцінювання викладена в п. 2.4.5).

2.7. Доведення еквівалентності препаратів при внесенні змін типу I або типу II

Незважаючи на те, що дані рекомендації стосуються, в основному, вимог щодо подання матеріалів для реєстрації багатоджерельних (генеричних) препаратів, слід пам'ятати, що при внесенні незначних післяреєстраційних змін до складу препарату або процесу його виробництва для доведення еквівалентності зміненого і зареєстрованого лікарських засобів можна використати тестування розчинення *in vitro*. Такі тестування, проведені у відповідності з процедурою, викладеною в п. 2.4.5, дадуть можливість аргументовано підтвердити, що внесені зміни не впливають на первісні характеристики зареєстрованого препарату.

3. ФОРМА ЗВІТУ ЩОДО ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ *in vitro* ПРИ ДОВЕДЕННІ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ПРЕПАРАТІВ

Оскільки звіт про проведення порівняльних досліджень *in vitro* є складовою частиною реєстраційного дос'є, то його слід укладати з урахуванням положень наказів МОЗ України від 28.06.2005 № 426 [12], від

13.02.2006 № 66 [9], Директиви Комісії ЄС 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 6.11.2001 р. [13], а також інших настанов, прийнятих Міністерством охорони здоров'я України.

Звіт має містити такі розділи:

1. Мета дослідження
2. Інформація щодо досліджуваного і референтного препаратів
3. Виконання тестів «Розчинність (біофармацевтична)», «Ступінь проникнення» та «Розчинення»
4. Аналітичні методики контролю та їх валідація
5. Результати:
 - Табличні
 - Графічні
 - Статистичні
6. Висновки

1. Мета дослідження

В розділі необхідно навести обґрунтування проведення порівняльних досліджень *in vitro* як альтернативи оцінки біоеквівалентності *in vivo*.

2. Інформація щодо досліджуваного і референтного препаратів

В розділі мають бути наведені аргументи щодо вибору референтного препарату, зазначені дані, які б підтверджували співпадіння якісного складу допоміжних речовин та співвідношення діючої і допоміжних речовин досліджуваного препарату у порівнянні з референтним. Має бути наведений детальний опис діючої речовини, тобто інформація щодо хімічної структури, молекулярної маси, природи (кислота, основа, амфотерна сполука) тощо або зроблене посилання на відповідні розділи реєстраційного досьє, короткий опис референтного та досліджуваного препаратів – номери серій, об'єми серій, терміни придатності та ін.

У випадку внесення нових допоміжних речовин або нетипово великої кількості зазвичай використовуваної допоміжної речовини необхідно наводити експериментальні дані, які підтверджують, що допоміжні речовини не впливають на кінетику розчинення лікарської форми і не взаємодіють між собою.

Крім того, необхідно викласти короткий опис виробництва, в якому вказати інформацію щодо задіяних виробничих процесів (вологе гранулювання, сухе пресування тощо), їх вплив на терапевтичну активність і стабільність лікарського засобу, призначення кожної допоміжної речовини на кожній стадії виробництва. Має бути зазначено, що виробництво досліджуваного препарату валідоване і буде здійснюватись в умовах НВП [8].

При поданні матеріалів щодо реєстрації пропорційно подібних препаратів необхідно зазначити дані, які б підтверджували пропорційне співпадіння складів досліджуваних препаратів з дозуванням препарату, для якого доведена еквівалентність референтному препаратіві в дослідженнях *in vivo*, їх короткий опис (номери серій, об'єми серій, термін придатності та ін.). Має бути зазначено, що виробництво досліджуваних препаратів

провалідоване і здійснюється за однією технологією, на тій же ділянці, що і вивчене *in vivo* дозування препарату, в умовах НВП [8].

При поданні матеріалів щодо внесення змін типу I і типу II слід наводити обґрунтування необхідності внесення змін в реєстраційні матеріали, короткий опис зареєстрованого препарату і того, який зазнав змін (номери серій, об'єми серій, термін придатності тощо).

3. Виконання тестів «Розчинність (біофармацевтична)», «Ступінь проникнення» та «Розчинення»

По тесту «Розчинність» мають бути зазначені дані щодо розчинності (біофармацевтичної) найвищої рекомендованої дози, проведені згідно з вимогами п.2.4.3, а саме:

- інформація щодо технології приготування буферних розчинів (у випадку, коли нема посилання на ДФУ або ЄФ) і точні об'єми розчинів, в яких розчиняються найвищі дози діючої речовини, час, необхідний для встановлення термодинамічної рівноваги;
- дані щодо стабільності діючої речовини, відсутності впливу можливих продуктів її розкладу при всіх вибраних значеннях рН.

По тесту «Ступінь проникнення» мають наводитись літературні матеріали або дані, отримані при проведенні досліджень згідно з вимогами п.2.4.4, а саме:

- інформація, яка б підтверджувала придатність вибраних методик;
- характеристики моделі (ізолювані тканини тварини або моношар культури епітеліальних клітин), яка використовується для визначення ступеню проникнення;
- дані щодо модельної речовини тощо.

По тесту «Розчинення» мають бути надані експериментальні докази подібності профілів розчинення досліджуваного і референтного препаратів, проведені згідно з вимогами п.2.4.5 у акредитованій лабораторії. При цьому має наводитись повна інформація, яка містить:

- обґрунтування вибору приладу для проведення дослідження (з кошиком, лопаттю, проточного чи іншого); *примітка:* для капсул та таблеток, які мають здатність спливати, рекомендоване застосування приладу з кошиком;
- дані щодо приготування середовищ розчинення (характеристика вихідних речовин, методи дегазації) або посилання на фармакопею;
- дані щодо внесення одиниць препаратів в середовище розчинення (для виключення систематичної похибки рекомендується використання рандомізованого методу);
- дані щодо методики відбору проб (ручний чи автоматичний спосіб, місце відбору та об'єм проби) і їх підготовки (матеріали, використані для фільтрування, методика відбору фільтрату тощо).

Будь-які відхилення від рекомендованих умов необхідно аргументувати.

4. Аналітичні методики контролю та їх валідація

В розділі має бути наведена повна інформація щодо:

- кваліфікації приладів, які використовувались для вивчення тесту «Розчинення» та кількісного визначення діючої речовини у всіх тестах;
- валідації методики кількісного визначення діючої речовини при різних значеннях рН, яка проводиться згідно вимог ДФУ, розділ «Валідація аналітичних методик і випробувань» (вивчають специфічність, правильність, лінійність, діапазон застосування, робасність, точність на рівні внутрішньо лабораторної і збіжності) [7, 14];
- методики визначення рН в присутності діючої речовини і продуктів її розкладу (при вивченні розчинності діючої речовини);
- валідації методики визначення ступеня проникнення діючої речовини;
- процедури відбору проб і пробопідготовки (при вивченні розчинення лікарської форми) тощо.

5. Результати

У розділі мають бути наведені експериментальні дані у вигляді графіків і таблиць, а також необхідні статистичні оцінки:

- таблиці з даними щодо розчинності діючої речовини у вигляді рН - розчинність для визначення (підтвердження) класу розчинності згідно БСК (включаючи всі повтори);
- таблиці з результатами вимірювань ступеню проникнення діючої речовини, а також модельної речовини, обчислені коефіцієнти проникнення діючої речовини та модельної речовини, статистична оцінка достовірності отриманих експериментальних даних;
- таблиці з результатами вимірювань розчинення (значення для кожної з 12 одиниць досліджуваного препарату і кожної з 12 одиниць референтного препарату), та криві розчинення – час відбору проби досліджуваного і референтного препаратів, які б доводили їх подібність. Результатів порівняння у графічному вигляді достатньо у випадку, коли досліджуваний і референтний препарати є дуже швидко розчинними, тобто за 15 хвилин в розчин переходить не менше 85% діючої речовини при всіх трьох значеннях рН. У інших випадках профілі розчинення подібні, якщо значення коефіцієнта подібності f_2 знаходиться в межах від 50 до 100.

Таблиці повинні містити результати паралельних повторів при всіх значеннях рН, статистична оцінка має надаватись у вигляді розрахунків середнього значення, стандартного відхилення середнього значення та фактора подібності f_2 (формула розрахунку наведена в розділі 2.4.5).

Примітка: під референтним препаратом у випадку дослідження пропорційно подібних препаратів слід розуміти препарат того дозування, для якого підтверджена еквівалентність *in vivo* відносно референтного препарату. У випадку внесення змін типу I та типу II в якості референтного препарату використовується зареєстрований препарат.

6. Висновки

У випадку подачі матеріалів для державної реєстрації генеричного препарату за спрощеною процедурою біоєквівалентності проведені дослідження препаратів мають достатньо обґрунтовано підтвердити, що ці препарати орального застосування у ТДФ еквівалентні, тобто є взаємозамінними.

У випадку пропорційно подібних за складом препаратів має бути обґрунтоване з допомогою отриманих експериментальних даних і їх оцінки підтвердження того, що нижчі дозування генеричного препарату можуть бути зареєстровані за спрощеною процедурою біоєйвер, тобто без проведення досліджень *in vivo*.

У випадку внесення змін в матеріали реєстраційного досьє має бути обґрунтоване підтвердження того, що препарат, який зазнав змін, еквівалентний зареєстрованому.

4. ВИСНОВКИ

При дослідженні генеричних препаратів у ТДФ вивчення розчинення *in vitro* необхідно проводити завжди. У випадку проведення досліджень з біоеквівалентності отримані профілі розчинення дають важливу додаткову інформацію щодо взаємозамінності препаратів. У випадку використання цього методу в якості єдиного для доведення еквівалентності генеричних лікарських засобів системної дії, що мають швидке або дуже швидке вивільнення і містять ту ж діючу речовину і в тій же молярній концентрації, що і референтний препарат, подібність профілів розчинення є головним аргументом доведення взаємозамінності.

Саме в комбінації з положеннями БСК дослідження розчинення стають важливим інструментом для:

- доведення подібності оригінальних препаратів в різних країнах;
- доведення подібності між різними складами однієї і тієї ж діючої речовини і оригінальним препаратом (замінник дослідження *in vivo*);
- отримання інформації щодо взаємної подібності серій препаратів, досліджуваного і оригінального, які повинні використовуватись в дослідженнях *in vivo*;
- доведення надійності технології при серійному випуску та гарантії, що серійний препарат є еквівалентним тому, який використовували в порівняльних фармакокінетичних, фармакодинамічних чи клінічних дослідженнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Настанови** з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. Настанова 42-7.0:2005 / Мальцев В.І, Ляпунов М.О., Бухтіарова Т.А. та ін. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005 – 37 с.
2. **Настанови** з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності. Настанова 42-7.1:2005 / Мальцев В.І., Ляпунов М.О., Чумак В.Т. та ін. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2005 – 18 с.

3. **Regulatory** guidance on interchangeability for multisource (generic) pharmaceutical products // WHO Technical Report Series 937. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2006.
4. **Guidance** for Industry. Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System // U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). - August 2000.
5. **Amidon G.L.** et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*. – 1995. –V. 12. - P. 413-420.
6. **Європейська** фармакопея, діюче видання.
7. **Державна** фармакопея України, діюче видання.
8. **Лікарські** засоби. Належна виробнича практика. Настанова 42-01-2001 / Ляпунов М.О., Георгіївський В.Г. та ін. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2001 – 82 с.
9. **Наказ** МОЗ України від 13.02.2006 № 66 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики».
10. **Guidance** on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products // WHO Technical Report Series 902. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 2002.
11. **Соловьев А.** Исследование биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств в условиях *in vitro* // Вісник фармакології та фармації. – 2006. -№ 8, - С. 66-71.
12. **Наказ** МОЗ України від 26.08.2005 № 426 «Про затвердження 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» (зі змінами).
13. **Directive** 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
14. **ICH Q2(R1)** Validation of analytical procedures: text and methodology. – 2005.

Перелік діючих речовин, для яких визначено клас за БСК згідно рекомендацій ВООЗ

Додаток 1

№	Назва діючої речовини		Доза, мг	Розчин- ність	Ступінь проникнення	Особливі відмітки	Клас БСК
	українською мовою	англійською мовою					
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Абакавір	Abacavir	200	висока	низький		3
2	Азатиоприну натрієва сіль	Azathioprine sodium salt	50	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/2 ³
3	Азитроміцин	Azithromycin	500	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/2 ³
4	Албендазол	Albendazole	400	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/2 ³
5	Аллопуринол	Allopurinol	100	висока	високий		1
6	Амілориду гідрохлорид	Amiloride hydrochloride	5	висока	високий		1
7	<i>n</i> -Аміносаліцилова кислота	<i>p</i> -Aminosalicylic acid	500	низька	проміжний ²	Біовејвер неможливий	4/2 ³
8	Амітриптиліну гідрохлорид	Amitriptyline hydrochloride	25	висока	високий		1
9	Амлодипін	Amlodipine	5	висока	високий		1
10	Амодіаквін (основа)	Amodiaquine (base)	200	висока	проміжний ²		3/1 ³
11	Амоксицилін (безводний)	Amoxicillin (anhydrous)	500	висока	високий		1
12	Амоксицилін + клавуланова кислота	Amoxicillin + clavulanic acid	500 + 125	висока + висока	високий + проміжний ²		1 + 3/1 ³
13	Артеметер + люмефантрин	Artemether + lumefantrine	20 + 120	- ¹	низький	Біовејвер неможливий	4/3 ³ + 4/3 ³
14	Артесунат	Artesunate	50	низька	проміжний ²	Біовејвер неможливий	4/2 ³
15	Аскорбінова кислота	Ascorbic acid	50	висока	високий		1
16	Атенолол	Atenolol	100	висока	низький		3

1	2	3	4	5	6	7	8
17	Ацетазоламід	Acetazolamide	250	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/2 ³
18	Ацетилсаліцилова кислота	Acetylsalicylic acid	100, 500	висока	високий		1
19	Ацикловір	Aciclovir	200	висока	низький		3
20	Бензнідазол	Benznidazole	100	висока	низький		3
21	Біперидену гідрохлорид	Biperiden hydrochloride	2	висока	- ¹		3/1 ³
22	Вальпроєвої кислоти натрієва сіль	Valproic acid sodium salt	500	висока	високий	Біовејвер не- можливий для деяких ТДФ	1
23	Варфарину натрієва сіль	Warfarin sodium salt	5	висока	високий	Вузький терапевтичний спектр	1
24	Верапамілу гідрохлорид	Verapamil hydrochloride	80	низька	високий	Біовејвер неможливий	2
25	Галоперидол	Haloperidol	2	проміжна ²	низький	Біовејвер неможливий	4/3 ³
26	Гідралазину гідрохлорид	Hydralazine hydrochloride	50	висока	низький		3
27	Гідрохлортиазид	Hydrochlorothiazide	25	висока	низький		3
28	Глібенкламід	Glibenclamide	5	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/2 ³
29	Гліцерилу тринітрат	Glyceril trinitrate	0,5	висока	- ¹	Можливий ризик місцевої абсорбції	3/1 ³
30	Гризеофульвін	Griseofulvin	250	низька	високий	Біовејвер неможливий	2
31	Дапсон	Dapsone	100	низька	високий	Біовејвер неможливий	2
32	Дигоксин	Dihoxin	0,25	висока	високий		1
33	Діазепам	Diazepam	5	висока	високий		1

1	2	3	4	5	6	7	8
34	Діданозин	Didanosine	200, 400	висока	низький	Біовейвер не- можливий для деяких ТДФ	3
35	Діетилкарбамазину дигідроцитрат	Diethylcarbamazine dihydrogen citrate	100	висока	високий		1
36	Ділоксаніду фуроат	Diloxanide furoate	500	низька	низький	Біовейвер неможливий	4/2 ³
37	Доксицикліну гідрохлорид	Doxycycline hydrochloride	100	висока	високий		1
38	Еналаприл	Enalapril	2,5	висока	низький		3
39	Ергокальциферол	Ergocalciferol	1,25	висока	низький		3
40	Еритроміцину стеарат + етилсукцинат	Erythromycin stearate + ethylsuccinate	250	низька	низький	Біовейвер неможливий	4
41	Етамбутолу гідрохлорид	Ethambutol hydrochloride	400	висока	низький	Ризик дозозалежної ототоксичності	3
42	Етинілестрадіол	Ethinylestradiol	0,05	висока	проміжний ²		3/1 ³
43	Етинілестрадіол + левоноргестрел	Ethinylestradiol + levonorgestrel	0,03 + 0,15	висока	проміжний ² + високий		3/1 ³ + 1
44	Етинілестрадіол + нортистерон	Ethinylestradiol + norethisterone	0,035 + 1	висока	проміжний ² + високий		3/1 ³ + 1
45	Етіонамід	Ethionamide	250	висока	- ¹		3/1 ³
46	Етопосид	Ethoposide	100	низька	низький	Біовейвер неможливий	4/2 ³
47	Етосукцимід	Ethosuximide	250	висока	- ¹		3/1 ³
48	Ефавіренз	Efavirenz	200	низька	низький	Біовейвер неможливий	4/2 ³

1	2	3	4	5	6	7	8
49	Заліза солі ⁴	Ferrous salt	еквівал. 60 мг Fe	висока	низький		3
50	Заліза солі ⁴ + фолієва кислота	Ferrous salt + folic acid	еквівал. 60 Fe + 0,4	висока + висока	низький + низький		3 + 3/1 ³
51	Зидовудин	Zidovudine	300	висока	високий		1
52	Ібупрофен	Ibuprofen	400	низька	високий		2
53	Івермектин	Ivermectin	6	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/2 ³
54	Ізоніазид	Isoniazid	300	висока	проміжний ²		3/1 ³
55	Ізоніазид + етамбутол	Isoniazid + ethambutol	150 + 400	висока + висока	проміжний ² + низький	Біовејвер можливий за певних умов	3/1 ³ +3
56	Ізосорбїду динїтрат	Isosorbide dinitrate	5	висока	- ¹	Біовејвер не застосовують	3/1 ³
57	Індінавіру сульфат	Indinavir sulfate	400	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/2 ³
58	Іопаноева кислота	Iopanoic acid	500	низька	високий	Біовејвер неможливий	2
59	Калію йодид	Potassium iodide	60	висока	високий		1
60	Кальцію фолїнат	Calcium folinate	15	висока	високий		1
61	Карбамазепїн	Carbamazepine	200	низька	високий	Біовејвер неможливий	2
62	Кліндаміцин	Clindamycin	150	висока	високий		1
63	Клоксациліну натрієва сіль	Cloxacillin sodium salt	1000	висока	низький		3
64	Кломїпраміну гїдрохлорид	Clomipramine hydrochloride	25	висока	- ¹		3/1 ³
65	Кломїфену цитрат	Clomifene citrate	50	висока	- ¹		3/1 ³

1	2	3	4	5	6	7	8
66	Клофазимін	Clofazimine	100	- ¹	низький	Біовейвер неможливий	4/3 ³
67	Кодеїну фосфат	Codeine phosphate	30	висока	низький	Ризик невірного застосування	3
68	Ламівудин	Lamivudine	150	висока	високий		1
69	Левамізолу гідрохлорид	Levamisole hydrochloride	50, 150	висока, висока	- ¹ проміжний ²		3/1 ³
70	Леводопа + карбидопа	Levodopa + carbidopa	250 + 25	висока + висока	високий + - ¹	Вузький терапевтичний спектр	1+3/1 ³
71	Левоноргестрел	Levonorgestrel	0,03 0,75 * 2	висока	високий		1
72	Левотироксину натрієва сіль	Levothyroxine sodium salt	0,1	висока	низький	Вузький терапевтичний спектр	3
73	Левофлоксацин	Levofloxacin	500	висока	високий		1
74	Літію карбонат	Lithium carbonate	300	висока	високий	Вузький терапевтичний спектр	1
75	Лопінавір + ритонавір	Lopinavir + ritonavir	133,3 + 33,3	низька + низька	низький + низький	Біовейвер неможливий	4/2 ³ +4/2
76	Мебендазол	Mebendazole	500	низька	низький	Біовейвер не застосовують	4/2 ³
77	Меркаптопурин	Mercaptopurine	50	низька	низький	Біовейвер неможливий	4/2 ³
78	Метилдопа	Methyldopa	250	висока	низький		3
79	DL-Метіонін	DL-Methionine	250	висока	високий		1
1	2	3	4	5	6	7	8

80	Метоклопраміду гідрохлорид	Metoclopramide hydrochloride	10	висока	низький		3
81	Метотрексату натрієва сіль	Methotrexate sodium salt	2,5	висока	низький		3
82	Метронідазол	Metronidazole	500	висока	високий		1
83	Метформіну гідрохлорид	Metformin hydrochloride	500	висока	низький		3
84	Мефлохіну гідрохлорид	Mefloquine hydrochloride	250	низька	низький	Біовевер неможливий	4/2 ³
85	Міфепристон-мізопростол	Mifepristone-misoprostol	200	- ¹	низький	Біовевер неможливий	4/3 ³
86	Морфіну сульфат	Morphine sulfate	10	висока	- ¹	Ризик невірного застосування	3/1 ³
87	Невірапін	Nevirapine	200	низька	високий	Біовевер неможливий	2
88	Нелфінавір метилат	Nelfinavir mesilate	250	низька	низький	Біовевер неможливий	4
89	Неостигміну бромід	Neostigmine bromide	15	висока	низький		3
90	Ніклозамід	Niclosamide	500	низька	низький	Біовевер не застосовують	4/2 ³
91	Нікотинамід	Nicotinamide	50	висока	високий		1
92	Нітрофурантоїн	Nitrofurantoin	100	низька	високий	Біовевер неможливий	2
93	Ніфедипін	Nifedipine	10	низька	високий	Біовевер неможливий	2
94	Ніфуртимокс	Nifurtimox	250	висока	низький		3
95	Нортистерон	Norethisterone	5	висока	високий		1
96	Оksamніквін	Oxamniquine	250	низька	-	Біовевер неможливий	4/2 ³
97	Офлоксацин	Ofloxacin	400	висока	високий		1
98	Парацетамол	Paracetamol	500	висока	високий		1

1	2	3	4	5	6	7	8
99	Пеніциламін	Penicillamine	250	висока	низький		3
100	Пентамін	Pentamine	300	висока	- ¹		3/1 ³
101	Піразинамід	Pyrazinamide	400	висока	проміжний ²	Можлива печінкова токсичність	3/1 ³
102	Пірантелу ембонат	Pyrantel embonate	250	низька	низький	Біовейвер не застосовують	4/2 ³
103	Піридоксину гідрохлорид	Pyridoxine hydrochloride	25	висока	високий		1
104	Піридостигміну бромід	Pyridostigmine bromide	60	висока	низький		3
105	Піриметамін	Pyrimetamine	25	проміжна ²	низький	Біовейвер неможливий	4/3 ³
106	Празіквантел	Praziquantel	600	низька	високий	Біовейвер неможливий	2
107	Преднізолон	Prednisolone	25	висока	високий		1
108	Примаквіну дифосфат	Primaquine diphosphate	15	висока	високий		1
109	Прогуанілу гідрохлорид	Proguanil hydrochloride	100	висока	високий		1
110	Прокарбазину гідрохлорид	Procarbazine hydrochloride	50	висока	- ¹		3/1 ³
111	Прометазину гідрохлорид	Promethazine hydrochloride	25	висока	високий		1
112	Пропілтіоурацил	Propylthiouracil	50	висока	високий		1
113	Пропранололу гідрохлорид	Propranolol hydrochloride	40	висока	високий		1
114	Ранітидину гідрохлорид	Ranitidine hydrochloride	150	висока	низький		3
115	Ретинолу пальмітат	Retinol palmitate	110	низька	низький	Біовейвер неможливий	4/2 ³
116	Рибофлавін	Riboflavin	5	висока	високий		1

1	2	3	4	5	6	7	8
117	Ритонавір	Ritonavir	100	низька	низький	Біовевер неможливий	4/2 ³
118	Рифампіцин	Rifampicin	300	низька	високий	Біовевер неможливий	2
119	Рифампіцин + ізоніазид	Rifampicin + isoniazid	300 + 150	низька + висока	високий + проміжний ²	Біовевер можливий за певних умов	2 + 3/1 ³
120	Рифампіцин + ізоніазид + піразинамід	Rifampicin + isoniazid + pyrazinamide	150 + 150 + 500	низька + висока + висока	високий + проміжний ² + проміжний ²	Біовевер можливий за певних умов	2 + 3/1 ³ +3/1 ³
121	Рифампіцин + ізоніазид + піразинамід + етамбутол	Rifampicin + isoniazid + pyrazinamide + ethambutol	150 + 75 + 400 +275	низька + висока + висока + висока	високий + проміжний ² + проміжний ² + низький	Біовевер можливий за певних умов	2+3/1 ³ + 3/1 ³ + 3
122	Сальбутамолу сульфат	Salbutamol sulfate	4	висока	високий		1
123	Саквінавір	Saquinavir	200	низька	низький	Біовевер неможливий	4/2 ³
124	Спіронолактон	Spiroinolacton	25	проміжна ²	низький	Біовевер неможливий	4/3 ³
125	Ставудин	Stavudine	40	висока	високий		1
126	Сульфадіазин	Sulfadiazine	500	проміжна ²	низький	Біовевер неможливий	4/3 ³
127	Сульфадоксин	Sulfadoxine	25	висока	проміжний ²		3/1 ³
128	Сульфадоксин + піриметамін	Sulfadoxine + pyrimethamine	500 + 25	висока + проміжна ²	- ¹ + низький	Біовевер неможливий	3/1 ³ +4/3
129	Сульфаметоксазол + триметоприм	Sulfamethoxazole + trimethoprim	400 + 80	низька + низька	високий + високий	Біовевер неможливий	2+2

1	2	3	4	5	6	7	8
130	Сульфасалазин	Sulfasalazine	500	низька	низький	Біовејвер не застосовують	4
131	Тамоксифену цитрат	Tamoxifen citrate	20	висока	високий		1
132	Тиаміну гідрохлорид	Thiamine hydrochloride	50	висока	низький		3
133	Триклабендазол	Triclabendazole	250	- ¹	низький	Біовејвер неможливий	4/3 ³
134	Триметоприм	Trimethoprim	200	низька	високий	Біовејвер неможливий	2
135	Фенітоїну натрієва сіль	Phenytoin sodium salt	100	низька	високий	Вузький терапевтичний спектр	2
136	Фенобарбітал	Phenobarbital	100	висока	високий	Вузький терапевтичний спектр	1
137	Феноксиметилпеніциліну калієва сіль	Phenoxymethylpenicillin potassium salt	250	висока	високий		1
138	Флуконазол	Fluconazole	50	висока	високий		1
139	Флуцитозин	Flucytosine	250	висока	проміжний ²		3/1 ³
140	Фолієва кислота	Folic acid	5	висока	низький		3/1 ³
141	Фуросемід	Furosemide	40	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/2 ³
142	Хінідину сульфат	Quinidine sulfate	200	висока	- ¹		3/1 ³
143	Хініну бісульфат (сульфат)	Quinine bisulfate (sulfate)	300	висока	високий		1
144	Хлорамбуцил	Chlorambucil	2	висока	- ¹		3/1 ³
145	Хлорамфенікол	Chloramphenicol	250	висока	низький	Вузький терапевтичний спектр	3
146	Хлорохіну фосфат (сульфат)	Chloroquine phosphate (sulphate)	150	висока	високий		1

1	2	3	4	5	6	7	8
147	Хлорпромазину гідрохлорид	Chlorpromazine hydrochloride	100	висока	низький		3
148	Хлорфенаміну гідромалеат	Chlorphenamine hydrogen maleate	4	висока	- ¹		3/1 ³
149	Цефіксим	Cefixime	400	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/2
150	Циклосерин	Cycloserine	250	висока	- ¹		3/1 ³
151	Циклоспорин	Cyclosporine	25	низька	низький	Біовејвер неможливий	4/3 ³
152	Циклофосфамід	Cyclophosphamide	25	висока	високий		1
153	Цинку сульфат	Zinc sulfate	10	висока	низький		3
154	Ципрофлоксацину гідрохлорид	Ciprofloxacin hydrochloride	250	висока	- ¹		3/1 ³

Пояснення до таблиці:

¹ Якщо в стовпчику Розчинність чи Ступінь проникнення зроблений прочерк (-), це означає, що на даний момент відсутні достовірні дані щодо цього показника

² Якщо в стовпчику Розчинність чи Ступінь проникнення вказано «проміжна» або «проміжний», це означає, що значення є проміжним між «висока» («високий») та «низька» («низький»)

³ Якщо діючу речовину або фіксовану комбінацію діючих речовин не можна чітко класифікувати, для неї передбачається «найгірший випадок». Наприклад, якщо діюча речовина високорозчинна, але відсутні дані щодо абсолютної біодоступності, рекомендуються умови тесту для речовин Класу 3 БСК.

⁴ Найбільш часто в якості діючої речовини застосовуються заліза солі:

- заліза аскорбат безводний
- заліза аспартат тетрагідрат
- заліза гліцину сульфат
- заліза глюконат дигідрат
- заліза оротат
- заліза сукцинат безводний
- заліза сульфат висушений
- заліза сульфат гептагідрат
- заліза фумарат безводний
- заліза хлорид тетрагідрат

Дерево рішень для вибору референтного препарату

