



Е.А. Волкова^{1,2}
Ю.В. Медведев^{1,2}
Е.Н. Фишер^{1,2}
И.Е. Шохин³

Биовейвер как вид исследования биоэквивалентности

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² ООО «Лаборатория фармацевтических исследований», Большой б-р, д. 42, стр. 1, Москва, тер. Инновационного центра «Сколково», 121205, Российская Федерация

³ ООО «Центр фармацевтической аналитики», Научный проезд, д. 20, стр. 3, Москва, 117246, Российская Федерация

✉ Фишер Елизавета Николаевна; e.fisher@lphr.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Биовейвер — это процедура, которая позволяет оценить биоэквивалентность воспроизведенных лекарственных средств без проведения исследований *in vivo*. Требования к проведению этой процедуры в разных регуляторных документах могут различаться.

ЦЕЛЬ. Сравнение подходов международных и российских регуляторных органов к проведению биовейвера, основанного на биофармацевтической классификационной системе (БКС), рекомендации по проведению теста сравнительной кинетики растворения и определение перспектив дальнейшего совершенствования соответствующих нормативных документов Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы требования к проведению биовейвера, описаны процедуры оценки pH-растворимости и проницаемости лекарственных веществ, выполнения теста сравнительной кинетики растворения в различных средах, моделирующих условия желудочно-кишечного тракта, рассмотрены методики интерпретации полученных результатов. Показана роль вспомогательных веществ, которые оказывают влияние на растворимость и проницаемость действующего вещества.

ВЫВОДЫ. Рекомендован методологический подход к проведению процедуры биовейвера *in vitro* в качестве замены исследования биоэквивалентности *in vivo* в соответствии с актуальной нормативной базой ЕАЭС. Перечислены характеристики лекарственных средств, которые являются ограничениями для проведения биовейвера. Обоснована необходимость гармонизации российских и международных требований и руководств.

Ключевые слова: биофармацевтическая классификационная система; БКС; биовейвер; тест сравнительной кинетики растворения; pH-растворимость; проницаемость; всасываемость

Для цитирования: Волкова Е.А., Медведев Ю.В., Фишер Е.Н., Шохин И.Е. Биовейвер как вид исследования биоэквивалентности. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(1):42–52. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-537>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ekaterina A. Volkova^{1,2} 
Yury V. Medvedev^{1,2} 
Elizaveta N. Fisher^{1,2} 
Igor E. Shohin³ 

Biowaiver as a Bioequivalence Study Option

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Laboratory of Pharmaceutical Research,
42/1 Bolshoy Blvd, Moscow 121205, Russian Federation

³ Centre of Pharmaceutical Analytics,
20/3 Nauchny Dr., Moscow 117246, Russian Federation

✉ Elizaveta N. Fisher; e.fisher@lphr.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Biowaiver is a procedure for establishing the bioequivalence of generic and reference products without *in vivo* studies. Regulatory requirements for this procedure, as described in a variety of documents, differ in certain features and aspects. These differences need to be analysed.

AIM. The aim was to compare international and Russian regulatory approaches to the Biopharmaceutics Classification System-based biowaivers, provide recommendations on comparative dissolution testing, and outline opportunities for streamlining the regulatory framework of the Eurasian Economic Union (EAEU).

DISCUSSION. In this article, the authors analyse biowaiver requirements and describe procedures for assessing the permeability and pH-dependent solubility of medicines, comparing dissolution profiles in various media that simulate the gastrointestinal environment, and interpreting test results. This paper shows the role of excipients in the solubility and permeability of an active substance.

CONCLUSIONS. The authors recommend a methodological approach to the biowaiver procedure for replacing *in vivo* bioequivalence studies with *in vitro* tests under the current EAEU regulatory framework and list the characteristics of medicines that limit the applicability of the procedure. In conclusion, this article provides a rationale for harmonising the existing guidelines and requirements.

Key words: Biopharmaceutics Classification System; BCS; biowaiver; comparative dissolution test; pH-dependent solubility; permeability; absorption

For citation: Volkova E.A., Medvedev Yu.V., Fisher E.N., Shohin I.E. Biowaiver as a bioequivalence study option. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):42–52. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-537>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

В Правилах¹, действующих в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), биовейвер (biowaiver) определяется как процедура оценки биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата (ЛП) *in vitro* без проведения клинических исследований. Использование данной процедуры стало возможным после введения в регуляторную практику биофармацевтической классификационной системы (БКС) в 1995 г. и принятия ее Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)

[1–3]. Согласно БКС фармацевтические субстанции разделены на 4 группы в зависимости от их биофармацевтической растворимости и проницаемости (табл. 1).

При этом следует разделять фармакопейную и pH-растворимость. Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ)² растворимость субстанции определяют в воде при температуре 20±2 °С, pH-растворимость определяют не менее чем в трех буферных растворах, приготовленных в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС³, при pH 1,2; 4,5 и 6,8 (и, по возможности,

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

² ОФС.1.2.1.0005.15 Растворимость. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

³ ОФС 2.2.1.3 Растворы и буферные растворы. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. 2020.

Таблица 1. Характеристики субстанций в соответствии с биофармацевтической классификационной системой (БКС)

Table 1. Active substance characteristics according to the Biopharmaceutics Classification System (BCS)

I класс БКС BCS class I	II класс БКС BCS class II
Высокая биофармацевтическая растворимость Высокая проницаемость (амлодипин [4], вилдаглиптин [5], лакозамид [6, 7] и др.) <i>High biopharmaceutical solubility</i> <i>High permeability</i> (amlodipine [4], vildagliptin [5], lacosamide [6, 7], etc.)	Низкая биофармацевтическая растворимость Высокая проницаемость (диклофенак [8], ибупрофен [9] и др.) <i>Low biopharmaceutical solubility</i> <i>High permeability</i> (diclofenac [8], ibuprofen [9], etc.)
III класс БКС BCS class III	IV класс БКС BCS class IV
Высокая биофармацевтическая растворимость Низкая проницаемость (атенолол [10], анастразол [11], циметидин [12] и др.) <i>High biopharmaceutical solubility</i> <i>Low permeability</i> (atenolol [10], anastrozole [11], cimetidine [12], etc.)	Низкая биофармацевтическая растворимость Низкая проницаемость (дигоксин [13], ципрофлоксацин [14] и др.) <i>Low biopharmaceutical solubility</i> <i>Low permeability</i> (digoxin [13], ciprofloxacin [14], etc.)

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

при значении, соответствующем величине константы кислотности (pKa), если pKa находится в диапазоне 1,0–6,8) при температуре 37±1 °C [15, 16].

Согласно Правилам⁴, биовейвер, основанный на БКС, должен включать:

- 1) экспериментальное изучение pH-растворимости субстанции, использовавшейся для производства воспроизведенного ЛП;
- 2) получение данных о всасывании (проникающей способности);
- 3) проведение теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) в трех средах растворения при pH 1,2; 4,5 и 6,8 для 12 образцов каждой серии оригинального (референтного) ЛП и 12 образцов каждой серии воспроизведенного (исследуемого) ЛП.

Международные требования к данной процедуре не противоречат указанным принципам, однако имеют ряд особенностей, например незначительные отличия диапазона pH, критериев приемлемости результатов ТСКР и др. [17]. Кроме того, до 2021 г. согласно руководству FDA⁵ было рекомендовано изучать pH-растворимость при дополнительных значениях pH, равных pKa±1, однако позже требования были приведены в соответствие с требованиями Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International

Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) ICH M9⁶.

В Российской Федерации уже имеется достаточный опыт проведения биовейвера [18–20]. Однако переход на регуляторные требования ЕАЭС подразумевает внесение изменений как в процесс выполнения анализа, так и в порядок документирования исследования.

Цель работы – сравнение подходов международных и российских регуляторных органов к проведению биовейвера, основанного на БКС, рекомендации по проведению теста сравнительной кинетики растворения и определение перспектив дальнейшего совершенствования соответствующих нормативных документов ЕАЭС.

Общие требования к проведению биовейвера, основанного на биофармацевтической классификационной системе

Биовейвер допустимо применять при подтверждении биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств; при внесении изменений в досье, требующих подтверждения фармацевтического подобия; для установления биоэквивалентности как между препаратами, применявшимися в начальных фазах клинических исследований, так и выводимыми на фармацевтический рынок ЕАЭС.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁵ Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2017.

⁶ ICH M9 Biopharmaceutics classification system-based biowaivers. EMA/CHMP/ICH/493213/2018.

Биоэвивер как исследование *in vitro* взамен исследования биоэквивалентности *in vivo* допустимо проводить только для препаратов, содержащих субстанции I и III классов БКС [1]. При этом имеется ряд ограничений и требований как к дозированной лекарственной форме препарата, так и к действующему веществу и скорости его высвобождения в среду растворения. Обычно биоэвивер проводят для таблеток, капсул и суспензий для приема внутрь с немедленным высвобождением. С рядом ограничений также возможно проведение этой процедуры для таблеток, диспергируемых в полости рта, растворов для приема внутрь, комбинированных ЛП, ректальных лекарственных форм, эмульсий, ЛП липидов для внутривенного парентерального питания, мицеллообразующих препаратов⁷. Биоэвивер нельзя применять к подъязычным, защитным лекарственным формам и лекарственным формам с модифицированным высвобождением. Для возможности проведения процедуры биоэвивера в сравниваемых препаратах должны быть одинаковые вспомогательные вещества, способные влиять на биоэквивалентность, в одних и тех же или сопоставимых количествах. Следует отметить, что эти требования в первую очередь относятся к препаратам, содержащим субстанции III класса БКС, а для препаратов, содержащих субстанции I класса, являются рекомендуемыми вследствие меньшего влияния вспомогательных веществ на адсорбцию препарата, однако абсолютно исключить это влияние нельзя. Согласно ICH M9⁸ рекомендуется не превышать 10% различий в составе вспомогательных веществ для препаратов, содержащих субстанции I класса БКС. В документах ЕАЭС указаны более жесткие требования к отклонению содержания вспомогательных веществ в препарате по сравнению с требованиями ICH M9. Сравнение требований приведено в *таблице 2*.

Именно в оценке влияния вспомогательных веществ на абсорбцию заключается вся сложность выполнения регуляторных требований. Совместная работа технологов и фармакологов по выбору вспомогательного компонента, способного влиять на абсорбцию препарата, позволит принять верное решение о возможности

использования процедуры биоэвивера. Для доказательства отсутствия влияния вспомогательных веществ на абсорбцию препарата необходимы данные литературы или собственные эмпирические данные. Так, например, несмотря на то что тальк считается веществом, не влияющим на всасывание, он может снижать абсорбцию хинолонов (налидиксовая кислота, цинкоксалин и др.), фторхинолонов (нофлоксалин, ципрофлоксалин и др.), а также деферипрона, роксастата и элтромбопага [21–23].

Действующие вещества исследуемого и референтного ЛП также должны быть одинаковыми, допускается использовать субстанции с различием в форме соли только том в случае, если они принадлежат к I классу БКС. Биоэвивер запрещен для субстанций сложных эфиров, стереоизомеров и их смесей, комплексов или производных действующего вещества оригинального (референтного) ЛП и веществ с узким терапевтическим диапазоном. И, наконец, биоэвивер допустимо проводить только для препаратов, обеспечивающих высвобождение равное или более 85% от номинального содержания действующего вещества в среду растворения в течение 15 или 30 мин, то есть характеризующихся как очень быстро или быстро растворимые⁹.

рН-растворимость

В Правилах ЕАЭС и руководстве ICH M9 кратко изложены требования к оценке профиля рН-растворимости, но не приведены примеры ни формата протокола, ни схемы проведения анализа. Более детально подход к определению рН-растворимости описан в руководстве¹⁰ Всемирной организации здравоохранения, однако данный документ имеет разночтения с Правилами ЕАЭС. Поэтому разработка собственного протокола проведения испытания рН-растворимости является задачей лаборатории, выполняющей данный вид исследований.

Фармацевтическая субстанция классифицируется как хорошо растворимая, если ее высшая разовая терапевтическая доза полностью растворяется в 250 мл или менее буферного раствора¹¹.

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁸ ICH M9 Biopharmaceutics classification system-based biowaivers. EMA/CHMP/ICH/493213/2018.

⁹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹⁰ Protocol to conduct equilibrium solubility experiments for the purpose of Biopharmaceutics Classification System-based classification of active pharmaceutical ingredients for biowaiver. Annex 4, WHO Technical Report Series, No. 1019, 2019.

¹¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Таблица 2. Сравнение критериев сопоставимости препаратов по количественному составу вспомогательных веществ

Table 2. Comparison of similarity criteria for medicinal products based on the quantitative excipient composition

Вспомогательное вещество, тип или наименование <i>Excipient, type or name</i>	Допустимое отличие по содержанию в составе препарата (не более), % от общей массы без учета оболочки <i>Acceptable quantitative difference in excipients (maximum), % of the core weight</i>	
	согласно Правилам ЕАЭС ¹² <i>according to the EAEU requirements¹²</i>	согласно ICH M9 ¹³ <i>according to ICH M9¹³</i>
Наполнители <i>Fillers</i>	±5,0	±10,0
Разрыхлители <i>Disintegrants</i>		
Крахмал <i>Starch</i>	±3,0	±6,0
Другие разрыхлители <i>Other disintegrants</i>	±1,0	±2,0
Связующие вещества <i>Binders</i>	±0,5	±1,0
Смазывающие <i>Lubricants</i>		
Стеарат магния или кальция <i>Magnesium or calcium stearate</i>	±0,25	±0,5
Другие смазывающие <i>Other lubricants</i>	±1,0	±2,0
Скользкие <i>Glidants</i>		
Тальк <i>Talc</i>	±1,0	±2,0
Другие скользкие <i>Other glidants</i>	±0,1	±0,2

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Согласно руководству ICH M9 рекомендуется проводить исследование равновесной pH-растворимости методом встряхивания, причем объем среды растворения может быть и менее 250 мл, если имеющееся оборудование позволяет это выполнить. Наиболее оптимальным является использование либо термостатируемого орбитального шейкера для колб вместимостью 5–10 мл, либо термошейкера для микропробирок типа «Эппендорф». Небольшая вместимость микроцентрифужной пробирки позволяет работать с малыми объемами буферного раствора (от 1 до 5 мл) и небольшой навеской субстанции. Масса навески подбирается исходя

из информации о растворимости субстанции в указанных средах, либо путем анализа данных литературы (например, DrugBank¹⁴ или PubChem¹⁵), либо с помощью инструментов с открытым исходным кодом (например, ChemSpider¹⁶, Virtual Computational Chemistry Laboratory¹⁷ или Swiss ADME¹⁸). Необходимо предусмотреть избыток навески, чтобы обеспечить остаток примерно 30–40% нерастворенного твердого вещества. Следует учитывать, что информация о растворимости в литературе и в расчетных программах обычно указывается для температуры 20 °С, а не 37 °С, поэтому требуется значительный избыток навески.

¹² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹³ ICH M9 Biopharmaceutics classification system-based biowaivers. EMA/CHMP/ICH/493213/2018.

¹⁴ База данных лекарственных веществ Университета Альберты (University of Alberta) <https://go.drugbank.com>

¹⁵ База данных химических соединений и смесей Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, NCBI) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

¹⁶ www.chemspider.com

¹⁷ <http://www.vcclab.org>

¹⁸ База данных Швейцарского института биоинформатики (Swiss Institute of Bioinformatics) <http://www.swissadme.ch>

Ни в Фармакопее ЕАЭС¹⁹, ни в ГФ РФ²⁰ не описана методика приготовления буферного раствора рН 1,2, поэтому часто вместо буферного раствора используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты [24, 25]. Такой раствор не обладает буферной емкостью, поэтому при добавлении фармацевтической субстанции может произойти изменение значения рН. Для определения рН-растворимости важно сохранять избыток фармацевтической субстанции, поэтому компенсаторное добавление HCl или NaOH нежелательно, поскольку приведет к растворению излишка твердого вещества. Исходя из собственной практики, использование среды растворения, приготовленной путем смешения растворов NaCl и HCl согласно рекомендациям Фармакопеи ЕАЭС²¹, для ряда фармацевтических субстанций не решает проблему изменения рН при определении рН-растворимости.

Испытания в каждой из сред растворения проводятся в трех повторностях с выдерживанием образцов в термошейкере при постоянной температуре (37 °С) и перемешивании. Продолжительность инкубации не регламентируется ни Правилами ЕАЭС, ни руководством ICH M9, наиболее рациональным будет индивидуальный для каждого препарата подход к выбору временной точки, сопоставимой с периодом нахождения лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте (от 4 до 24 ч). Для определения концентрации вещества в полученном растворе отбирается аликвота надосадочной жидкости и при необходимости разбавляется. Методика количественного определения должна быть валидирована. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) как метод количественного определения предпочтительнее спектрофотометрии, поскольку позволяет оценивать стабильность образцов и детектировать примеси. Для классификации лекарственного вещества по БКС используется значение самой низкой измеренной растворимости в диапазоне рН 1,0–6,8. Если лекарственное вещество нестабильно с разложением >10% относительно свежеприготовленного образца, то растворимость не может быть определена, и, как следствие, лекарственное вещество не может быть классифицировано²².

Отношение дозы субстанции к растворимости (D/S , мл) рассчитывают по формуле:

$$D/S = \frac{D_{\max}}{S}, \quad (1)$$

где $D_{\max}$ — максимальная дозировка лекарственного средства, зарегистрированная в Российской Федерации, мг; S — полученное значение растворимости субстанции, мг/мл.

Для субстанций с высокой рН-растворимостью отношение D/S должно быть ≤ 250 мл.

Проницаемость

Для подтверждения степени всасывания (проникающей способности) согласно требованиям Правил ЕАЭС допускается использовать результаты исследований абсолютной биодоступности лекарственного средства или материального баланса на основании обзора литературы. Однако публикуемые статьи могут не содержать необходимых деталей проведенного исследования, позволяющих судить о качестве полученных результатов. Для ряда лекарственных средств, например введенных на рынок десятилетия назад, подобные исследования не проводились.

Дополнительные данные можно получить *in silico* при помощи, например, инструмента GastroPlus [26] или аналогов [27], однако полученные результаты могут быть использованы исключительно вместе с данными *in vivo* или *in vitro* для скрининга и первичного прогнозирования, но не вместо них, поскольку не оценивают важные физиологические параметры, такие как моторика желудка и кишечника, наличие слизи, влияние белков-переносчиков и др. [28]. Применение механистической модели транзита с улучшенной компартментальной абсорбцией (advanced compartmental absorption and transit, ACAT) для имитации всасывания лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте при пероральном приеме рассматривается в научной литературе [29, 30]. Согласно руководству ICH M9 в случаях недостатка литературных данных предложено изучать проницаемость валидированными и стандартизированными методами *in vitro* с использованием клеток Caco-2 (клеточная линия эпителиального рака толстой кишки человека) [31–33]. При культивировании в виде монослоя клетки Caco-2 дифференцируются с образованием плотных контактов между клетками, что служит моделью парацеллюлярного перемещения соединений через монослой. Более того, клетки Caco-2 экспрессируют белки-транспортёры, белки

¹⁹ ОФС 2.2.1.3 Растворы и буферные растворы. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. 2020.

²⁰ ОФС.1.3.0003.15 Буферные растворы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

²¹ ОФС 2.3.9.1 Рекомендации по проведению испытания на растворение. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. 2020.

²² ICH M9 Biopharmaceutics classification system-based biowaivers. EMA/CHMP/ICH/493213/2018.

оттока и ферменты конъюгации фазы II для моделирования различных трансцеллюлярных путей, а также метаболической трансформации тестируемых веществ. Во многих отношениях монослой клеток Caco-2 имитирует эпителий кишечника человека [34].

Монослой клеток Caco-2 обычно культивируют на полупроницаемых пластиковых подложках, которые помещают в лунки многолуночных культуральных планшетов. Затем исследуемые образцы с концентрацией, например, 0,01-, 0,1- и 1-кратной от максимальной дозировки, контрольные соединения с известной доказанной проницаемостью (например, ранитидин как образец низкой проницаемости, кетопрофен или пропранолол как образец высокой проницаемости), контроль транспорта гликопротеина-P (Pgp) (например, родамин 123, дигоксин, паклитаксел, хинидин или винбластин) и ингибитор эффлюкс-транспортера Pgp (например, циклоспорин А) добавляют либо к апикальной (А), либо к базолатеральной (В) сторонам монослоя. Целостность монослоя можно подтверждать измерением сопротивления.

После инкубации из противоположных камер удаляют аликвоты буфера для определения концентрации испытуемых соединений (обычно методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием) и расчета для каждого соединения показателей проницаемости (называемых коэффициентами кажущейся проницаемости, P_{app} , см/с) в обоих направлениях (А→В и В→А), а также для определения отношения между ними как разницы в проницаемости, возникающей из-за активного транспорта. Если отношение P_{app} В→А/А→В меньше 2,0, то вещество не подвергается активному транспорту и не является субстратом Pgp-транспортера. Если при сравнении кажущейся кишечной проницаемости значение P_{app} исследуемой субстанции выше соответствующего значения для внутреннего стандарта, например, ранитидина, и ниже, чем P_{app} пропранолола, это говорит о низкой проницаемости молекулы [33].

Тест сравнительной кинетики растворения

Не менее важным требованием для проведения биовейвера, основанного на БКС, является доказательство немедленного высвобождения действующего вещества из ЛП. Проведение теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) требует той же материально-технической базы, что и проведение фармакопейного теста «Растворение». На этом их сходство

заканчивается и начинаются принципиальные различия, не позволяющие использовать результаты фармакопейного теста и его валидации для процедуры биовейвера [35, 36].

ТСКР для целей биовейвера проводят на 12 образцах не менее двух серий оригинального (референтного) и не менее двух серий воспроизведенного (исследуемого) ЛП в трех средах растворения (фармакопейные буферы pH 4,5 и 6,8, или имитация кишечного сока без ферментов и 0,1 М раствор HCl pH 1,0–1,2, или имитация желудочного сока без ферментов) при температуре 37 ± 1 °C. Объем среды растворения – не более 900 мл. Для проведения исследования используется либо лопастная мешалка со скоростью вращения обычно 50 об./мин, либо вращающаяся корзинка – обычно 100 об./мин.

Критически важно выбрать верную схему отбора проб, обеспечивающую построение корректного профиля растворения ЛП. Несмотря на общую рекомендацию проводить пробоотбор не реже чем через каждые 15 мин, для препаратов, характеризующихся как быстро растворимые (для которых растворение более 85% действующего вещества составляет менее 30 мин), необходимо сократить интервалы пробоотбора до 5 или 10 мин, особенно в период максимального изменения профиля растворения. Обязательными являются точки 15 и 30 мин, поскольку эти данные позволяют классифицировать препарат как очень быстро или быстро растворимый. Таким образом, оптимальной схемой в рамках биовейвера может являться набор точек пробоотбора 5, 10, 15, 20 и 30 мин. Если в течение 15 мин в среду растворения высвободилось более 85% действующего вещества (от номинального количества), то профили растворения признаются эквивалентными без дальнейшей математической оценки. Если в среду растворения высвободилось более 85% действующего вещества в течение 30 мин, то обязательны следующие точки пробоотбора: до истечения 15 мин, на 15-й минуте, точки, когда степень высвобождения составляет около 85% и одна – свыше 85%. Схема 5, 10, 15, 20 и 30 мин удовлетворяет этим требованиям.

Сразу после отбора пробы в качестве превентивной меры возможного сдвига значения pH, изменения объема, концентрации и минимизации отклонений от заданных условий необходимо восполнять отобранный объем среды растворения той же средой и учитывать это в расчетах

степени высвобождения²³. Следует подчеркнуть необходимость контроля pH, особенно если среда растворения обладает низкой буферной емкостью.

Число серий для выполнения ТСКР оригинального и воспроизведенного ЛП в однозначной трактовке указано в п. 14 приложения 4 к Правилам ЕАЭС²⁴: «<...> проводить исследование в отношении более чем 1 серии исследуемых лекарственных препаратов». Под исследуемыми препаратами подразумеваются как оригинальный, так и воспроизведенный. Таким образом, ТСКР в рамках биоивейвера, основанного на БКС, должно проводиться минимум на двух сериях оригинального и на двух сериях воспроизведенного ЛП.

Сопоставимость получаемых профилей растворения обычно оценивают при помощи фактора сходимости (подобия) f_2 по формуле:

$$f_2 = 50 \times \lg \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} |\bar{R}(t) - \bar{T}(t)|^2}{n}}} \right], \quad (2)$$

где n — количество временных точек; $\bar{R}(t)$ — среднее значение степени высвобождения действующего вещества из референтного ЛП во временной точке t мин, %; $\bar{T}(t)$ — среднее значение степени высвобождения действующего вещества из исследуемого ЛП во временной точке t мин, %.

Профили растворения считаются эквивалентными, если значение f_2 находится в интервале 50,0–100,0. Результат округляют не до целого, а до первого знака после запятой, поскольку физический смысл f_2 заключается в подсчете разницы высвобождения (%) в каждой временной точке, которая должна быть менее 10%. При значении $f_2 < 49,9$ разница составляет более 10%, при значении $f_2 = 49,9$ средняя разница в каждый момент времени составляет ровно 10%, при значении $f_2 > 50$ — менее 10% и при значении $f_2 = 100$ профили считаются идентичными²⁵. Действительно, если значение $|\bar{R}(t) - \bar{T}(t)|^2/n$ из формулы (2) составит ровно 100 (10% в квадрате), то корень квадратный $(1+100)$ будет равен 10,04, отношение $100/10,04$ равно 9,95, десятичный логарифм 9,95 равен 0,998, таким образом $50 \times 0,998 = 49,9$. При значении $f_2 = 49,9$ профили

признаются неэквивалентными, однако округление результата до целого значения 50 приведет к ложноположительному результату [37].

Для расчета $\bar{R}(t)$ и $\bar{T}(t)$ при использовании формулы (2) требуется не менее трех одинаковых временных точек отбора проб для референтного и исследуемого ЛП, не менее 12 результатов определения степени высвобождения действующего вещества (%) для обоих ЛП, не более одного случая превышения уровня 85% для $\bar{R}(t)$ и $\bar{T}(t)$, при этом значение относительного стандартного отклонения (RSD) должно составлять не более 20% для первой временной точки и не более 10% для остальных. Полученные профили должны быть одной формы, не иметь S-образных искривлений, не пересекаться друг с другом [37, 38]. Только при выполнении указанных критериев приемлемости допустимо использовать фактор f_2 как инструмент оценки сопоставимости профилей растворения. В противном случае используются альтернативные методы, наиболее часто — фактор различия f_1 , рассчитываемый по формуле [39]:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^{t=n} |\bar{R}(t) - \bar{T}(t)|}{\sum_{t=1}^{t=n} \bar{Q}_R(t)} \times 100, \quad (3)$$

где $\bar{R}(t)$ — среднее значение степени высвобождения действующего вещества из референтного ЛП во временной точке t мин, %; $\bar{T}(t)$ — среднее значение степени высвобождения действующего вещества из исследуемого ЛП во временной точке t мин, %.

Кроме фактора различия f_1 для оценки сопоставимости профилей растворения применимы функция распределения Вейбулла, многомерный анализ, T²-критерий эквивалентности, основанный на расстоянии Махаланобиса, метод бутстреп (bootstrap) для f_2 , сравнение степеней высвобождения в разных временных точках (например, по t -критерию Стьюдента) и др. [38].

Отчет о проведении ТСКР для целей биоивейвера должен содержать: титульную страницу, страницу подписей, краткое описание исследования, перечень сокращений и используемых понятий, информацию о материалах и оборудовании, о сравниваемых ЛП, об аналитическом стандартном образце, условия проведения ТСКР, информацию о маркировке образцов при проведении исследований,

²³ ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

²⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

²⁵ EMA's current practice and challenges in the evaluation of dissolution profile comparisons in support of minor/moderate product quality changes — Case Studies. M-CERSI workshop "In vitro dissolution profiles similarity assessment in support of drug product quality". Baltimore; 2019. <https://www.pharmacy.umaryland.edu/media/SOP/wwwpharmacyumarylandedu/centers/cersievents/dissolution-similarity/kotzagiorgis-slides.pdf>

описание аналитической методики, результаты анализа исследуемых образцов, перечень используемых программных средств, краткое описание валидации используемой аналитической методики, выводы и заключение, список литературы, приложения и отчет о валидации аналитической методики при проведении ТСКР²⁶.

Методология валидации ТСКР для целей биовейвера требует изложения в рамках отдельной статьи, поскольку биовейвер следует рассматривать как суррогат биоаналитической методики, а не как фармакопейную процедуру.

Заключение

На основании сравнительного анализа подходов международных и российских регуляторных органов к выполнению основных этапов процедуры

биовейвера даны рекомендации по проведению испытаний биофармацевтической (рН-зависимой) растворимости, изучению проницаемости и проведению теста сравнительной кинетики растворения. Введение Правил ЕАЭС в регуляторную практику позволило решить часть вопросов, касающихся проведения биовейвера как испытания *in vitro* в качестве альтернативы исследованиям биоэквивалентности *in vivo*. Несмотря на имеющиеся разночтения в тексте Правил ЕАЭС и руководства ICH М9 в отношении рН-растворимости, проницаемости и оценке влияния вспомогательных веществ, сам факт наличия подобного документа – важный шаг для планомерного развития фармацевтической промышленности в ЕАЭС. Следующим логичным шагом будет гармонизация российских и международных требований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mishra V, Gupta U, Jain NK. Biowaiver: an alternative to *in vivo* pharmacokinetic bioequivalence studies. *Pharmazie*. 2010;65(3):155–61.
<https://doi.org/10.1691/ph.2010.9231>
2. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res*. 1995;12(3):413–20.
<https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
3. Becker C, Dressman JB, Amidon GL, Junginger HE, Kopp S, Midha KK, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: isoniazid. *J Pharm Sci*. 2007;96(3):522–31.
<https://doi.org/10.1002/jps.20765>
4. Раменская ГВ, Шохин ИЕ, Кулинич ЮИ. Классификации лекарственных веществ по их биофармацевтическим свойствам – БКС и BDDCS. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2012;(1):212–5.
Ramenskaya GV, Shohin IE, Kulich JI. Biopharmaceutical classifications of active pharmaceutical ingredients: BCS and BDDCS. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2012;(1):212–5 (In Russ.). EDN: OZCXTL
5. Bocci G, Oprea TI, Benet LZ. State of the art and uses for the biopharmaceutics drug disposition classification system (BDDCS): new additions, revisions, and citation references. *AAPS J*. 2022;24(2):37.
<https://doi.org/10.1208/s12248-022-00687-0>
6. Celso V, Accennato VC, Costa F, Teixeira LS, Abreu F, Mundim IM, et al. Bioequivalence between two tablets of lacosamide in healthy subjects under fasting condition. *Int Ann Med*. 2018;12(6).
<https://doi.org/10.24087/IAM.2018.2.6.556>
7. Swarnkar G, Joshi P, Shah J, Soni N, Anju G. Solubility determination of lacosamide by HPLC with application to the biopharmaceutics classification system. *IJPE*. 2011;1(1):51–71.
8. Chuasuwana B, Binjesoh V, Polli JE, Zhang H, Amidon GL, Junginger HE, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. *J Pharm Sci*. 2009;98(4):1206–19.
<https://doi.org/10.1002/jps.21525>
9. Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Oeser H, Shah VP, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. *J Pharm Sci*. 2005;94(10):2121–31.
<https://doi.org/10.1002/jps.20444>
10. Vogelpoel H, Welink J, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, Möller H, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol. *J Pharm Sci*. 2004;93(8):1945–56.
<https://doi.org/10.1002/jps.20131>
11. Atiyah Altameemi KK, Abd-Alhammid SN. Anastrozole nanoparticles for transdermal delivery through microneedles: preparation and evaluation. *J Pharm Negat Results*. 2022;13(3):974–80.
<https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.03.152>
12. Jantratid E, Prakongpan S, Dressman JB, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: cimetidine. *J Pharm Sci*. 2006;95(5):974–84.
<https://doi.org/10.1002/jps.20614>
13. Zakeri-Milani P, Valizadeh H, Tajerzadeh H, Islambulchilar Z. The utility of rat jejunal permeability for biopharmaceutics classification system. *Drug Dev Ind Pharm*. 2009;35(12):1496–502.
<https://doi.org/10.3109/03639040903037199>
14. Olivera ME, Manzo RH, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ciprofloxacin hydrochloride. *J Pharm Sci*. 2011;100(1):22–33.
<https://doi.org/10.1002/jps.22259>
15. Смахова ИЕ, Перова ЮМ, Кондратьева ИА, Родыгина АН, Турецкова НН. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013;(1):50–61.
Smekhova IE, Petrova YuM, Kondratieva IA, Rodygina AN, Turetskova NN. Dissolution test and modern approaches

²⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

- to assessing the equivalence of medicinal products (review). *Drug Development and Registration*. 2013;(1):50–61 (In Russ.).
EDN: [QZRXPXN](#)
16. Шамаль ЛЛ, Ярушок ТА, Шохин ИЕ, Раменская ГВ. Изучение равновесной биофармацевтической растворимости субстанций ЛС, применяемых при лечении онкологических заболеваний. *Ремедиум*. 2014;(11):73–6.
Shamal LL, Yarushok TA, Shokhin IE, Ramenskaya GV. Equivalence study of biopharmaceutical solubility of drug substances used in the treatment of oncological diseases. *Remedium*. 2014;(11):73–6 (In Russ.).
EDN: [TAKAAZ](#)
17. Гребенкин ДЮ, Станишевский ЯМ, Шохин ИЕ. Современные подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(1):166–71.
Gribenkin DYU, Stanishevskiy YM, Shohin IE. Modern approaches of dissolution profile test (review). *Drug Development and Registration*. 2016;(1):166–71 (In Russ.).
EDN: [WBODJF](#)
18. Раменская ГВ, Шохин ИЕ, Савченко АЮ, Кулинич ЮИ, Давыдова КС. Процедура «биовейвер»: современные подходы и общие рекомендации для оценки эквивалентности *in vitro* лекарственных средств немедленно высвобождения. *Рецепт*. 2010;(5):33–9.
Ramenskaya GV, Shohin IE, Savchenko AYU, Kulinich Yul, Davydova KS. Biowaiver procedure: current approaches and general guidelines for evaluating the *in vitro* equivalence of immediate release drugs. *Recipe*. 2010;(5):33–9 (In Russ.).
EDN: [OIUTUD](#)
19. Шохин ИЕ, Раменская ГВ, Василенко ГФ, Малащенко ЕА. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* (процедура «биовейвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («дженериков»). *Химико-фармацевтический журнал*. 2011;45(2):46–8.
Shokhin IE, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, Malashenko EA. Assessment of the possibility of using comparative *in vitro* dissolution kinetics (biowaiver) instead of *in vivo* bioequivalence evaluation for establishing the interchangeability of generic drugs. *Pharm Chem J*. 2011;45(2):107–9.
<https://doi.org/10.1007/s11094-011-0570-6>
20. Шохин ИЕ, Раменская ГВ, Ярушок ТА, Зимакова ЕА, Василенко ГФ, Давыдова КС. Процедура «биовейвер» для витаминных препаратов на примере воспроизведенных лекарственных средств фолиевой кислоты. *Вестник Росздравнадзора*. 2011;(1):67–71.
Shohin IE, Ramenskaya GV, Yarushok TA, Zimakova EA, Vasilenko GF, Davydova KS. Biowaiver procedure for vitamins on the example of folic acid generics. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2011;(1):67–71 (In Russ.).
EDN: [QCIMOH](#)
21. Singh GN, Gupta RP. Adsorption characteristics of norfloxacin to pharmaceutical additives. *Drug Dev Ind Pharm*. 1988;14(13):1845–54.
<https://doi.org/10.3109/03639048809151991>
22. Thapa P, Paudel B. *In vitro* interactions of ciprofloxacin with selected drugs and excipients. *KUSET*. 2013;(9):1–14.
23. Бочков ПО, Колыванов ГБ, Литвин АА, Жердев ВП, Шевченко РВ. Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств лекарственных препаратов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;(1):3–11.
Bochkov PO, Kolyvanov GB, Litvin AA, Zherdev VP, Shevchenko RV. Effects of the high-molecular excipients on optimization of the pharmacokinetic properties of drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(1):3–11 (In Russ.).
EDN: [WGCBSZ](#)
24. Дружининская ОВ, Сметхова ИЕ. Среда растворения, применяемые в разработке и контроле качества лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(3):144–50.
Druzhininskaya OV, Smekhova IE. Dissolution media used in development and quality control of drugs. *Drug Development and Registration*. 2017;(3):144–50 (In Russ.).
EDN: [ZRODRL](#)
25. Коцур ЮМ, Флисюк ЕВ, Наркевич ИА. Разработка таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):109–17.
Kotsur JuM, Flisyuk EV, Narkevich IA. Development of enteric-coated tablets of sodium 4,4'-(propandiamido)dibenzoate. *Drug Development and Registration*. 2022;11(2):109–17 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-109-117>
26. Naylor T, Connolly PC, Martini IG, Elder DP, Minekus M, Havenaar R, et al. Use of a Gastro-Intestinal Model and GastroPLUS™ for the prediction of *in vivo* performance. *Industrial Pharm*. 2006;12:9–12.
27. Boobis A, Gundert-Remy U, Kremers P, Macheras P, Pelkonen O. *In silico* prediction of ADME and pharmacokinetics. Report of an expert meeting organised by COST B15. *Eur J Pharm Sci*. 2002;17(4–5):183–93.
[https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(02\)00185-9](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(02)00185-9)
28. Шохин ИЕ, Раменская ГВ. Методы прогнозирования кишечной проницаемости лекарственных веществ с применением компьютерного моделирования. *Биомедицина*. 2011;(2):35–40.
Shohin IE, Ramenskaya GV. Methods of forecasting the intestinal permeability of medicinal substances with the use of computer simulation. *Biomedicine*. 2011;(2):35–40 (In Russ.).
EDN: [NVYEGB](#)
29. Agoram B, Woltosz WS, Bolger MB. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;50(1):41–67.
[https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00179-x](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00179-x)
30. Gigante V, Pauletti GM, Kopp S, Xu M, Gonzalez-Alvarez I, Merino V, et al. Global testing of a consensus solubility assessment to enhance robustness of the WHO biopharmaceutical classification system. *ADMET DMPK*. 2020;9(1):23–39.
<https://doi.org/10.5599/admet.850>
31. van Breemen RB, Li Y. Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005;1(2):175–85.
<https://doi.org/10.1517/17425255.1.2.175>
32. Пятигорская НВ, Кравченко АД. Изучение кишечной проницаемости на модели Caco-2 производного фенилтетрагидрохинолинона с TRPA₁-антагонистической активностью. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):195–201.
Pyatigorskaya NV, Kravchenko AD. Caco-2 intestinal permeability study of phenyltetrahydroquinolinedione derivative—TRPA₁ antagonist. *Drug Development and Registration*. 2022;11(3):195–201 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-195-201>
33. Гребенкин ДЮ, Станишевский ЯМ, Шохин ИЕ, Стойнова АМ, Карпова МА, Корякова АГ и др. Исследование кишечной проницаемости и Pgp-транспорта фосфазидов с применением модели Caco-2. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):238–42.
Gribenkin DYU, Stanishevskiy YM, Shohin IE, Stoinova AM, Karpova MA, Koryakova AG, et al. Caco-2 intestinal permeability and Pgp-affinity of phosphazide. *Drug Development and Registration*. 2017;(4):238–42 (In Russ.).
EDN: [ZTWVHZ](#)

34. Шохин ИЕ, Кулинич ЮИ, Раменская ГВ, Кукес ВГ. Применение биологической модели для оценки кишечной проницаемости *in vitro* — монослой эпителиальных клеток Caco-2. *Биомедицина*. 2012;(3):91–7.
Shohin IE, Kulnich Yul, Ramenskaya GV, Kukes VG. Application of a biological model for the assessment of intestinal permeability *in vitro* — a monolayer of Caco-2 epithelial cells. *Biomedicine*. 2012;(3):91–7 (In Russ.).
EDN: [PGJLRV](#)
35. Горбунова ЕВ, Горячев ДВ, Горская ТЕ, Богданов АН. Современные подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов локального действия в желудочно-кишечном тракте. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):228–38.
Gorbunova EV, Goryachev DV, Gorskaya TE, Bogdanov AN. Current approaches to demonstration of therapeutic equivalence of locally-acting gastrointestinal drugs. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):228–38 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-228-238>
36. Меньшикова ЛА, Львова АА, Шохин ИЕ, Болдина ЮЕ, Комаров ТН, Медведев ЮВ. Валидация методики количественного определения моноксифлоксацина для теста «растворение» методом УФ-спектрофотометрии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(2):94–7.
Menshikova LA, Lvova AA, Shohin IE, Boldina YuE, Komarov TN, Medvedev YuV. Validation of UV-spectrometry assay method for dissolution profile test for moxifloxacin tablets. *Drug Development and Registration*. 2016;(2):94–7 (In Russ.).
EDN: [WYJZKT](#)
37. Yoshida H, Shibata H, Izutsu KI, Goda Y. Comparison of dissolution similarity assessment methods for products with large variations: f_2 statistics and model-independent multivariate confidence region procedure for dissolution profiles of multiple oral products. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(5):722–5.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00904>
38. Шохин ИЕ, Багаева НС, Малашенко ЕА, Кузина ВН. Методы оценки эквивалентности профилей растворения: современный взгляд (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):145–50.
Shohin IE, Bagaeva NS, Malashenko EA, Kuzina VN. Method of estimating the equivalence of dissolution profiles: a modern view (review). *Drug Development and Registration*. 2020;9(2):145–50 (In Russ.).
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-145-150>
39. Сеткина СБ, Хишова ОМ, Зубкевич ЛВ, Каплин АВ, Каплина ЕВ. Влияние биофармацевтических факторов на эквивалентность *in vitro* воспроизведенных лекарственных средств на основе клопидогреля. *Вестник фармазии*. 2014;(1):33–8.
Setkina SB, Khishova OM, Zubkevich LV, Kaplin AV, Kaplina EV. Impact of the biopharmaceutical factors on the *in vitro* equivalence of clopidogrel containing generic medicines. *Bulletin of Pharmacy*. 2014;(1):33–8 (In Russ.).
EDN: [SEZJSP](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.А. Волкова — написание текста рукописи, поиск источников литературы; Ю.В. Медведев — поиск источников литературы, участие в написании раздела «Тест сравнительной кинетики растворения»; Е.Н. Фишер — участие в написании разделов «Биофармацевтическая растворимость» и «Тест сравнительной кинетики растворения»; И.Е. Шохин — разработка концепции исследования, участие в написании разделов «Общие требования к проведению биовейвера» и «Проницаемость».

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Ekaterina A. Volkova drafted the manuscript and searched for literature. Yury V. Medvedev searched for literature and contributed to drafting the part of the manuscript on comparative dissolution testing. Elizaveta N. Fisher contributed to drafting the parts of the manuscript on solubility and comparative dissolution testing. Igor E. Shohin conceptualised the study and contributed to drafting the parts of the manuscript on general bio-waiver requirements and on permeability testing.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Волкова Екатерина Алексеевна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9098-1126>
katja_volkova@mail.com

Медведев Юрий Владимирович, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>
y125195@yandex.ru

Фишер Елизавета Николаевна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-7669>
e.fisher@lphr.ru

Шохин Игорь Евгеньевич, д-р фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>
i.shohin@cpha.ru

Поступила 16.02.2023

После доработки 17.04.2023

Принята к публикации 22.05.2023

Online first 01.08.2023

Ekaterina A. Volkova, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9098-1126>
katja_volkova@mail.com

Yury V. Medvedev, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>
y125195@yandex.ru

Elizaveta N. Fisher, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-7669>
e.fisher@lphr.ru

Igor E. Shohin, Dr. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>
i.shohin@cpha.ru

Received 16 February 2023

Revised 17 April 2023

Accepted 22 May 2023

Online first 1 August 2023