

О. П. БАУЛА (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>), канд. хім. наук, проф.,  
О. О. САЛІЙ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,  
В. І. БЕССАРАБОВ (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>), канд. хім. наук, доцент,  
А. М. ГЕРАСИМЧУК (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)

*Київський національний університет технологій та дизайну*

**ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ РОЗЧИНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ КЛОПІДОГРЕЛЮ**

**Ключові слова:** клопідогрель, кінетика розчинення, біодоступність, генеричні лікарські засоби, тверді дозовані форми

O. P. BAULA (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),  
O. O. SALIY (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),  
V. I. BESSARABOV (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),  
A. M. GERASIMCHUK (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)

*Kyiv National University of Technologies and Design*

**COMPARATIVE STUDIES OF THE KINETICS OF DISSOLUTION OF MEDICINES ON THE BASIS OF CLOPIDOGREL**

**Key words:** clopidogrel, kinetics of dissolution, bioavailability, generic medicines, solid dosage forms

Генеричні лікарські засоби (ЛЗ) займають домінуючі позиції як на фармацевтичному ринку України, так і у промисловому виробництві ЛЗ вітчизняними фармацевтичними підприємствами. Збільшення сегмента ринку генериків за останні роки спостерігається майже в усіх країнах світу і, за прогнозами аналітиків [1], така тенденція буде зберігатись у майбутньому. Застосування генеричних ЛЗ у медичній практиці має суттєве медико-соціальне значення щодо розширення можливостей доступу широких верств населення до життєво необхідних препаратів. Генеричні заміни ЛЗ сьогодні представлено майже у всіх фармакотерапевтичних групах [2, 3]. Не виключенням стали ЛЗ на основі клопідогрелю, які відповідно до Державного формуляра лікарських засобів [4] входять до груп препаратів із кардіології та гематології як антиагреганти, антитромбінні засоби. Основна фармакотерапевтична дія клопідогрелю полягає у селективному пригнічуванні зв'язування аденозиндифосфату з рецептором на поверхні тромбоцита та подальшій активації комплексу GРІІЬ/ІІІа під дією аденозиндифосфату, що спричиняє пригнічення агрегації тромбоцитів. Препарати клопідогрелю представлено у Національному переліку основних лікарських засобів [5] і застосовуються для вторинної профілактики проявів атеротромбозу у дорослих, у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій.

За даними Державного реєстру лікарських засобів України [6] станом на 01. 11. 2020 р. в Україні зареєстровано оригінальний препарат Плавікс®, таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг, виробництва Санофі Вінтроп Індастріа, Франція, і 24 генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю в однаковій з оригінальним ЛЗ лікарській формі та дозуванні, з яких 14 препаратів іноземного виробництва і 10 препаратів виробництва вітчизняних фармацевтичних компаній. Державна реєстрація генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю проходила за реєстраційною формою на генеричний ЛЗ, відповідно до якої матеріали реєстраційного досьє мали містити інформацію щодо фармацевтичної еквівалентності або альтернативності до оригінального препарату Плавікс®, порівняння з ним кінетики вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) за тестом на розчинення *in vitro* та проведення біоеквівалентності *in vivo* [7]. І якщо за даними, представленими в матеріалах реєстраційного досьє, препарати

© Колектив авторів, 2021

мали відповідати критеріям генеричних ЛЗ, то у післяреєстраційних дослідженнях можуть спостерігатися суттєві відмінності між оригінальним ЛЗ і генериками, спричинені змінами постачальників АФІ, замінами у складі допоміжних речовин, відхиленнями у технологічному процесі. Це стосується ЛЗ у твердих дозованих формах орального застосування системної дії, до яких належать і ЛЗ на основі клопідогрелю. Таблетовані лікарські форми являють собою складні, багатокомпонентні системи, які знаходяться під впливом біофармацевтичних факторів як під час виробництва, так і у процесі зберігання. Мінливі біофармацевтичні фактори, до яких відносять фізико-хімічні властивості АФІ, якісний та кількісний склад допоміжних речовин, особливості технологічного процесу можуть впливати на терапевтичну еквівалентність генеричних ЛЗ шляхом зміни їх фармакокінетичних параметрів. Під час дослідження впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність *in vitro* за тестом «Розчинення» генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю, які присутні на фармацевтичному ринку Білорусії, було виявлено суттєві відмінності у кінетиці розчинення генериків порівняно з оригінальним препаратом [8].

Виконання порівняльних досліджень кінетики розчинення вибірки зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю, які реалізуються на фармацевтичному ринку України, з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс® є актуальним завданням для підтвердження їх біофармацевтичної якості та біоеквівалентності.

**Метою** роботи стало проведення порівняльних досліджень кінетики розчинення обраних зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс®, оцінювання фактора подібності профілів розчинення та виявлення впливу біофармацевтичних чинників на біоеквівалентність генериків.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під час виконання порівняльних досліджень кінетики розчинення як референтний препарат було обрано оригінальний препарат Плавікс®, таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг, виробництва Санофі Вінтроп Індастрія, Франція. У дослідженнях кінетики розчинення генеричних ЛЗ було задіяно чотири препарати, два з яких іноземного виробництва (зразок 1 і зразок 2) і два зразка виробництва вітчизняних фармацевтичних підприємств (зразок 3 і зразок 4), які користуються широким попитом на вітчизняному фармацевтичному ринку. Під час виконання кількісного визначення клопідогрелю використовували робочий стандартний зразок клопідогрелю гідросульфату виробництва Hetero Drugs Limied, Індія зі вмістом 99,87% у перерахунку на суху речовину.

Воду очищену для досліджень отримували з установки Milli Q, виробництва Millipore Corporation (Німеччина). Усі інші хімічні речовини, що використовували у цьому дослідженні, були відповідного аналітичного класу.

Порівняльні дослідження кінетики розчинення здійснювали методом *in vitro* за тестом «Розчинення» відповідно до вимог Загальної статті 2.9.3. «Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм», монографії «Клопідогрелю таблетки» Державної фармакопеї України (ДФУ) [9, 10] та рекомендацій керівництв [11, 12]. У дослідженнях використовували прилад із лопаттю зі швидкістю обертання 50 об/хв, середовище розчинення зі значенням рН 2,0 у об'ємі 900 мл. Температура середовища розчинення була зафіксована на рівні  $37 \pm 1$  °С, за якою виконували розчинення всіх зразків ЛЗ. У тестуванні використовували по 6 дозованих одиниць кожного з досліджуваних ЛЗ, які індивідуально вміщували у посудину приладу з лопаттю, максимально уникаючи утворення бульбашок повітря на поверхні препарату. Відбір проб в об'ємі 5 мл здійснювали через 5, 10, 15, 20 та 30 хв під час кожного тестування досліджуваних зразків. Проби відбирали з області посередині між поверхнею середовища розчи-

нення і верхньою частиною лопаті на відстані не ближче 1 см від стінки посудини. Відібрані проби фільтрували через шприцевий фільтр «Agilent» із діаметром пор 0,45 мкм. Після відбору кожної проби до середовища розчинення додавали по 5 мл свіжого середовища розчинення, підігрітого до температури 37 °С.

Визначення кількісного вмісту клопідогрелю, який перейшов у середовище розчинення, здійснювали методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області зі застосуванням УФ-спектрофотометра «Optizer POP» (Mecasys, Південна Корея) при довжині хвилі близько  $240 \pm 2$  нм із використанням кювети завдовжки 1 см відповідно до вимог ДФУ [7].

Подібність профілів розчинення досліджуваних зразків 1, 2, 3, 4 генеричних ЛЗ із профілем розчинення оригінального препарату Плавікс® оцінювали за значенням фактора подібності ( $f_2$ ), який розраховували за формулою:

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

де  $f_2$  – фактор подібності;

$n$  – кількість точок відбору зразків;

$R(t)$  – середнє значення кількісного вмісту клопідогрелю (%), який перейшов у середовище розчинення у час  $t$  після початку дослідження оригінального препарату Плавікс®;

$T(t)$  – середнє значення кількісного вмісту клопідогрелю (%), який перейшов у середовище розчинення у час  $t$  після початку дослідження кожного зі зразків 1, 2, 3, 4.

Визначення впливу біофармацевтичних факторів на кінетику розчинення клопідогрелю здійснювали шляхом огляду наукової літератури, аналізу подібних препаратів та попередніх власних експериментальних досліджень.

### Результати дослідження та обговорення

За результатами кожного випробування кількісного визначення клопідогрелю, який у певний час відбору проб перейшов у середовище розчинення, було розраховано середні значення кількісного вмісту та відносні стандартні відхилення для оригінального препарату Плавікс® та досліджуваних зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю, які наведено у табл. 1.

Таблиця 1

#### Середні значення кількісного визначення клопідогрелю (%), який перейшов у середовище розчинення, та відносні стандартні відхилення (RSD,%)

Час, хв RSD,%	Середні значення ( $n = 6$ ) кількісного визначення клопідогрелю (%), який перейшов у середовище розчинення з рН 2,0				
	Плавікс®	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
5	31,325	80,723	81,928	26,506	97,189
RSD,%	2,640	2,410	18,232	3,188	2,508
10	55,221	90,763	97,992	53,414	98,393
RSD,%	5,135	0,696	3,478	2,782	1,391
15	69,679	93,574	98,795	74,297	97,992
RSD,%	5,021	0,695	2,087	0,696	1,840
20	75,953	93,612	99,042	83,870	98,940
RSD,%	3,701	0,457	1,660	7,949	0,931
30	91,768	94,779	99,197	96,787	98,795
RSD,%	3,443	0,696	1,391	0,695	1,205

Як свідчать дані табл. 1., зразки 1, 2, 4 мали вже на 10 хв вивільнення клопідогрелю у середовище розчинення більше ніж 90%, що не відповідало швидкості розчинення оригінального препарату, у той час як зразок № 3 мав подібні до ЛЗ Плавікс® середні значення кількісного вмісту АФІ у всіх точках відбору.

Статистично розраховане відносне стандартне відхилення одержаних даних для оригінального препарату Плавікс® та досліджуваних зразків генеричних ЛЗ не перевищувало 20% у першій точці відбору і було не більше 10% починаючи з другої точки відбору і до останньої точки, що відповідало умовам проведення порівняльних досліджень за тестом «Розчинення» [9].

На підставі одержаних даних було побудовано графіки залежності концентрації клопідогрелю ( $C$ , %) від часу ( $t$ , хв), що являють собою профілі розчинення досліджуваних ЛЗ, які подано на рисунку.

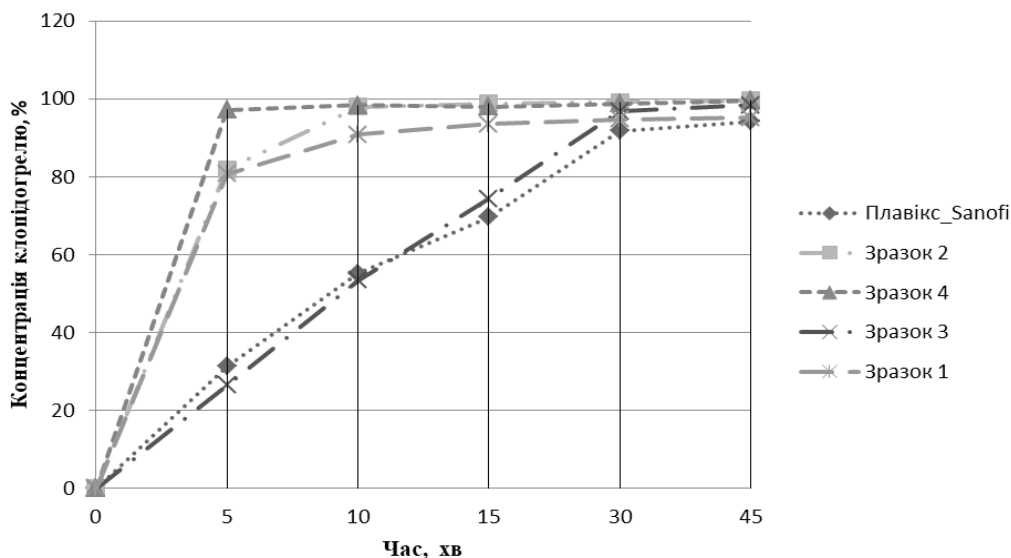


Рис. Профілі розчинення оригінального лікарського засобу Плавікс® та досліджуваних зразків 1, 2, 3, 4

Результати оцінки подібності профілів розчинення досліджуваних зразків генеричних ЛЗ із профілем розчинення оригінального препарату Плавікс®, які одержані за формулою розрахунку фактора подібності ( $f_2$ ), наведено у табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Значення фактора подібності досліджуваних зразків генеричних лікарських засобів на основі клопідогрелю**

Фактор подібності	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
$f_2$	48,59	33,88	92,40	22,69

Профілі розчинення вважають подібними, якщо значення фактора подібності  $f_2$  становить від 50 до 100 [11, 12]. За проведеними розрахунками одержані значення фактора подібності засвідчили, що зразки 1, 2 іноземного виробництва і зразок 4 вітчизняного виробництва не відповідають встановленим вимогам щодо подібності профілів розчинення, а отже вони не є еквівалентними за кінетикою розчинення до оригінального препарату. Водночас, зразок 3 вітчизняного виробництва мав високе значення фактора подібності профілю розчинення з профілем розчинення оригінального препарату ( $f_2 = 92,40$ ), що підтверджує його еквівалентність методом *in vitro* з ЛЗ Плавікс®.

Відмінності профілів розчинення зразків генеричних ЛЗ, які досліджували (зразки 1, 2, 4), порівняно з профілем розчинення оригінального препарату Плавікс® можуть бути пов'язані зі впливом сукупності біофармацевтичних факторів, які притаманні твердим дозованим формам у вигляді таблеток, що являють собою багатокомпонентні твердофазні дисперсні системи доставки АФІ. Значний вплив на біоеквівалентність та біодоступність досліджуваних генеричних ЛЗ мають фізико-хімічні характеристики клопідогрелю гідросульфату, якісний та кількісний склад допоміжних речовин у таблетках та особливості технологічного процесу виробництва готового ЛЗ.

Проведений аналіз фізико-хімічних властивостей клопідогрелю свідчить, що зазначений АФІ має низьку розчинність, високий ступінь проникнення і належить до II класу за біофармацевтичною системою класифікації (БСК). Для АФІ II класу за БСК показники розчинності та характеристичної швидкості розчинення є критичними параметрами, що визначають біодоступність ЛЗ. Крім того, клопідогрель гідросульфат виявляє поліморфізм і може існувати у шести різних кристалічних формах, які мають суттєві відмінності щодо фізико-хімічних властивостей, технологічності та стабільності. Найпоширенішими поліморфними модифікаціями клопідогрелю гідросульфату у фармацевтичній промисловості є форми I та II. Кристалічна структура форми I відноситься до моноклінного типу, має низьку термодинамічну стабільність і кращу розчинність порівняно з формою II, яка характеризується орторомбічним типом кристалічної структури, що забезпечує їй кращі механічні та технологічні властивості при виробництві таблеток із належними фармакотехнологічними параметрами [13]. Саме поліморфну модифікацію форми II використовує фірма Санофі Вінтроп Індустрія у виробництві оригінального препарату Плавікс®. У разі розроблення генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю також мають використовувати поліморфну модифікацію форми II, ідентифікацію якої можливо виконати за характерною температурою плавлення 176 °С та ентальпією плавлення 87 Дж/г, одержаних методом диференціальної сканувальної калориметрії, та за характеристичними смугами поглинання на інфрачервоних спектрах за 2 551 см<sup>-1</sup>, 1 753 см<sup>-1</sup>, 1 497 см<sup>-1</sup>, 1 189 см<sup>-1</sup>, 1 029 см<sup>-1</sup> зі застосуванням методу ІЧ-спектрофотометрії [14]. Зазначені ідентифікаційні параметри поліморфної модифікації форми II мають бути внесені до специфікації якості клопідогрелю гідросульфату, яка є невід'ємною складовою контракту з постачальниками АФІ, та контролюватись під час вхідного контролю.

Іншим важливим біофармацевтичним фактором, який має вплив на біоеквівалентність та біодоступність генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю, є якісний та кількісний склад допоміжних речовин. Виконаний порівняльний аналіз якісного складу допоміжних речовин кожного з досліджуваних зразків генеричних ЛЗ зі складом препарату Плавікс® виявив відмінності у якісному складі допоміжних речовин зразків 1, 2 та 4, що могло стати причиною їх нееквівалентності за кінетикою розчинення до оригінального препарату. Відмінності у складі допоміжних речовин генеричного ЛЗ і оригінального препарату можуть мати місце, але необхідно врахувати всі можливі взаємодії, що впливають на характеристики розчинення та біодоступність ЛЗ.

Проблеми з біоеквівалентністю та біодоступністю генеричних ЛЗ у твердих дозованих формах можуть бути пов'язані з особливостями технологічного процесу їх виробництва. Під час розроблення технологічного процесу виробництва таблеток, які мають відтворити усі біофармацевтичні показники якості оригінального препарату, слід враховувати фізико-хімічні властивості АФІ, склад допоміжних речовин, особливості лікарської форми, ретельно визначати ризики критичних стадій та параметрів процесу, обґрунтовано встановлювати критерії прийнятності. Трансфер технології і наступний серійний випуск готового ЛЗ має проходити відповідно до



розробленої стратегії контролю, а внесення змін щодо технологічного процесу має відбуватись згідно з процедурами системи управління змінами.

Дієвим та доступним інструментом у разі визначення впливу сукупності вищезазначених біофармацевтичних факторів на біоеквівалентність та біодоступність генеричних ЛЗ є виконання періодичних досліджень кінетики розчинення методом *in vitro* зі застосуванням тесту «Розчинення».

## Висновки

1. Здійснено порівняльні дослідження кінетики розчинення чотирьох зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс®, таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг, виробництва Санофі Вінтроп Індустрія, Франція. Виявлено високе значення фактора подібності профілю розчинення у зразка з вітчизняного виробництва і відсутність подібності профілів розчинення двох зразків іноземного виробництва (зразки 1, 2) та одного зразка вітчизняного виробництва (зразок 4), що свідчить про змінність факторів або процесів у післяреєстраційному обігу цих генеричних ЛЗ.

2. Визначено, що біофармацевтичні фактори, до яких належать фізико-хімічні властивості клопідогрелю, склад допоміжних речовин, особливості технологічного процесу, мають суттєвий вплив на відмінності у кінетиці розчинення генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю.

3. Встановлено, що під час виробництва генеричних ЛЗ мають використовувати клопідогрель у поліморфній модифікації форми II, ідентифікація якої здійснюється методами ІЧ-спектрофотометрії та диференціальної сканувальної калориметрії.

## Список використаної літератури

1. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023 Forecasts and Areasto Watch. IQVIA Institute. January 2019. Source: <https://informatori.it/wp-content/uploads/2019/03/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf>
2. Вишницька І. В., Трохимчук В. В. Маркетинговий аналіз окремих груп протидіабетичних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України // Фармац. журн. – 2017. – № 2. – С. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.01>
3. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
4. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск дванадцятий. – К., 2020. – Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/документи/Form\\_2020\\_основні%20розділи.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/документи/Form_2020_основні%20розділи.pdf)
5. Національний перелік основних лікарських засобів. Перше видання. – К., 2016. – Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/0/290nacionalnij\\_perelik\\_osnovnih\\_likarskih\\_zasobiv.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/0/290nacionalnij_perelik_osnovnih_likarskih_zasobiv.pdf)
6. Державний реєстр лікарських засобів України. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
7. Наказ МОЗ України від 26. 08. 2005 р. № 426 у редакції від 02. 08. 2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
8. Сеткина С. Б., Хишова О. М., Зубкевич Л. В. и др. Влияние биофармацевтических факторов на эквивалентность *in vitro* воспроизводимых лекарственных средств на основе клопидогреля // Вестн. фармации. – 2014. – № 1 (63). – С. 33–38.
9. Державна фармакопея України: в 3 ч. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
10. Державна фармакопея України: в 3 ч. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – С. 610–612.
11. Настанова СТ-МОЗУ 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/attitude/1.pdf>
12. EMA/CHMP/ICH/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics Classification system – based biowaivers» EMA. July 2020. Source: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9>
13. Yin X.-Z. et al. Visualization and quantification of deformation behavior of clopidogrel bisulfate polymorphs during tableting // Sci. Rep. – 2016. – V. 6. – P. 21770. <https://doi.org/10.1038/srep21770> (2016)
14. Полиморфная форма гидросульфата клопидогреля. Пат. 002386 Евразийский: МКИ C07D 495/04, A61K 31/4365. № 200001187. Заявл. 15. 06. 1998; Опубл. 25. 04. 2002, Бюл. № 02.

## References

1. The Global Use of Medicines in 2019 and Outlook to 2023 Forecasts and Areas to Watch. IQVIA Institute. January 2019. Source: <https://informatiori.it/wp-content/uploads/2019/03/the-global-use-of-medicines-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf>
2. *Vyshnytska I. V., Trokhymchuk V. V.* Marketynhovi analiz okremykh hrup protydiabetychnykh likarskykh zasobiv, predstavlenykh na farmatsevychnomu rynku Ukrainy // Farmats. zhurn. – 2017. – № 2. – S. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.01>
3. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Farmats. zhurn. – 2019. – № 1. – S. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
4. Derzhavnyi formular likarskykh zasobiv Ukrainy. Vypusk dvanadtsiatyi. – K., 2020. – Rezhym dostupu: [https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/документи/Form\\_2020\\_основні%20розділи.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/документи/Form_2020_основні%20розділи.pdf)
5. Natsionalnyi perelik osnovnykh likarskykh zasobiv. Pershe vydannia. – K., 2016. – Rezhym dostupu: [https://moz.gov.ua/uploads/0/290nacionalnij\\_perelik\\_osnovnih\\_likarskih\\_zasobiv.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/0/290nacionalnij_perelik_osnovnih_likarskih_zasobiv.pdf)
6. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/>
7. Nakaz MOZ Ukrainy vid 26. 08. 2005 № 426 u redaktsii vid 02. 08. 2019. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
8. *Setkina S. B., Khyshova O. M., Zubkevych L. V. i dr.* Vlyanye byofarmatsevycheskykh faktorov na ekvivalentnost *in vitro* vosproyvodymikh lekarstvennykh sredstv na osnove klopydohrelia // Vestn. farmatsyy. – 2014. – № 1 (63). – S. 33–38.
9. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 ch. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyit sentry akosti likarskykh zasobiv», 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyit sentry akosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.
10. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 ch. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyit sentry akosti likarskykh zasobiv», 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyit sentry akosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 3. – S. 610–612
11. Nastanova ST-MOZU 42-7.2:2018 «Likarski zasoby. Doslidzhennia bioekvivalentnosti». – Rezhym dostupu: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/attitude/1.pdf>
12. EMA/CHMP/ICH/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics Classification system – based biowaivers» EMA. July 2020. Source: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9>
13. *Yin X.-Z. et al.* Visualization and quantification of deformation behavior of clopidogrel bisulfate polymorphs during tableting // Sci. Rep. – 2016. – V. 6. – P. 21770. <https://doi.org/10.1038/srep21770> (2016)
14. Polymorfnaia forma hydrosulfata klopydohrelia. Pat. 002386 Evraziyskiy: MKY S07D 495/04, A61K 31/4365. № 200001187. Zaiavl. 15. 06. 1998; Opubl. 25. 04. 2002, Biul. № 02.

Надійшла до редакції 16 листопада 2020 р.

Прийнято до друку 16 грудня 2020 р.

О. П. Баула (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),  
О. О. Салій (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),  
В. І. Бессарабов (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),  
А. М. Герасимчук (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)  
*Київський національний університет технологій та дизайну*

### ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ РОЗЧИНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ КЛОПІДОГРЕЛЮ

**Ключові слова:** клопідогрель, кінетика розчинення, біодоступність, генеричні лікарські засоби, тверді дозовані форми

#### АН О Т А Ц І Я

Генеричні лікарські засоби займають домінуючі позиції як на фармацевтичному ринку України, так і при промисловому виробництві вітчизняними фармацевтичними підприємствами. Застосування генеричних лікарських засобів у медичній практиці має суттєве медико-соціальне значення щодо розширення можливостей доступу широких верств населення до життєво необхідних препаратів. В Україні зареєстровано понад двадцять генеричних лікарських засобів на основі клопідогрелю як іноземного, так і вітчизняного виробництва. Усі генеричні лікарські засоби, до складу яких входить клопідогрель гідросульфат, мають відповідати за фармацевтичною еквівалентністю, кінетикою вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта за тестом на розчинення *in vitro* та фармакокінетичними параметрами *in vivo* оригінальному препарату Плавікс®.

Метою роботи стало виконання порівняльних досліджень кінетики розчинення чотирьох зразків генеричних лікарських засобів на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс®, оцінювання фактора подібності профілів розчинення та виявлення впливу біофармацевтичних чинників на еквівалентність генериків.

Порівняльні дослідження кінетики розчинення здійснювали методом *in vitro* за тестом «Розчинення» з використанням приладу з лопаттю зі швидкістю обертання 50 об/хв, середовища розчинення зі значення рН 2,0 у об'ємі 900 мл за температури  $37 \pm 1$  °С. Визначення кількісного вмісту клопидогрелю, який перейшов у середовище розчинення, виконували методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області за довжині хвилі близько  $240 \pm 2$  нм. На підставі одержаних даних було побудовано профілі розчинення оригінального препарату Плавікс® та досліджуваних зразків генеричних лікарських засобів, подібність яких оцінювали за значенням фактора подібності. За результатами досліджень було встановлено, що один зразок генеричного лікарського засобу підтвердив свою еквівалентність *in vitro* препарату Плавікс®, а три інших зразки генериків мали відмінності щодо кінетики розчинення порівняно з оригінальним препаратом. Було проаналізовано біофармацевтичні фактори, що могли мати вплив на кінетику розчинення досліджуваних генеричних ЛЗ, з яких було визначено фізико-хімічні характеристики клопидогрелю гідросульфату, якісний та кількісний склад допоміжних речовин та особливості технологічного процесу.

Таким чином, на підставі проведених порівняльних досліджень кінетики розчинення лікарських засобів на основі клопидогрелю виявлено генерики, які не відповідали еквівалентності *in vitro* за тестом «Розчинення» оригінальному препарату, що могло бути пов'язано зі впливом сукупності біофармацевтичних факторів.

О. П. Баула (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),  
Е. А. Салий (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),  
В. І. Бессарабов (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),  
А. М. Герасимчук (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)

*Киевский национальный университет технологий и дизайна*

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ

**Ключевые слова:** клопидогрель, кинетика растворения, биодоступность, генерические лекарственные средства, твердые дозированные формы

#### АННОТАЦИЯ

Генерические лекарственные средства занимают доминирующие позиции как на фармацевтическом рынке Украины, так и при промышленном производстве отечественными фармацевтическими предприятиями. Применение генерических лекарственных средств в медицинской практике имеет существенное медико-социальное значение для расширения возможностей доступа широких слоев населения к жизненно необходимым препаратам. В Украине зарегистрировано более двадцати генерических лекарственных средств на основе клопидогреля как иностранного, так и отечественного производства. Все генерические лекарственные средства, в состав которых входит клопидогрель бисульфат, должны соответствовать по фармацевтической эквивалентности кинетике высвобождения активного фармацевтического ингредиента с использованием теста «Растворение» *in vitro* и фармакокинетическим параметрам *in vivo*.

Целью работы стало выполнение сравнительных исследований кинетики растворения четырех образцов генерических лекарственных средств на основе клопидогреля с кинетикой растворения оригинального препарата Плавікс®, оценка фактора подобия профилей растворения и определение влияния биофармацевтических факторов на эквивалентность генериков.

Сравнительные исследования кинетики растворения осуществляли методом *in vitro* по тесту «Растворение» с использованием прибора с лопастью со скоростью вращения 50 об/мин, среды растворения со значением рН 2,0 в объеме 900 мл при температуре  $37 \pm 1$  °С. Определение количественного содержания клопидогреля, который перешел в среду растворения, выполняли методом адсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области при длине волны около  $240 \pm 2$  нм. На основании полученных данных были построены профили растворения оригинального препарата Плавікс® и исследуемых образцов генерических лекарственных средств, подобие которых оценивали по значению фактора подобия. По результатам исследований было установлено, что один образец генерического лекарственного средства подтвердил свою эквивалентность методом *in vitro* препарату Плавікс®, а три других образца генериков имели отличия в кинетике растворения в сравнении с оригинальным препаратом. Были проанализированы биофармацевтические факторы, которые могли повлиять на кинетику растворения исследуемых генерических препаратов, из которых были определены физико-химические характеристики клопидогреля бисульфата, качественный и количественный состав вспомогательных веществ и особенности технологического процесса.

Таким образом, на основании проведенных сравнительных исследований кинетики растворения лекарственных средств на основе клопидогреля были обнаружены генерики, которые не соответствовали эквивалентности *in vitro* по тесту «Растворение» оригінальному препарату, что могло быть связано с влиянием совокупности биофармацевтических факторов.



O. P. Baula (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),  
O. O. Saliy (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),  
V. I. Bessarabov (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),  
A. M. Gerasimchuk (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)

*Kyiv National University of Technologies and Design*

#### COMPARATIVE STUDIES OF THE KINETICS OF DISSOLUTION OF MEDICINES ON THE BASIS OF CLOPIDOGREL

**Key words:** clopidogrel, kinetics of dissolution, bioavailability, generic medicines, solid dosage forms

#### ABSTRACT

Generic medicines occupy dominant positions both in the pharmaceutical market of Ukraine and in industrial production by domestic pharmaceutical enterprises. The use of generic drugs in medical practice is of significant medical and social importance for expanding the accessibility of the general population to essential drugs. In Ukraine, more than twenty generic medicines based on clopidogrel, both foreign and domestic, are registered. All generic drugs containing clopidogrel bisulfate must comply with pharmaceutical bisulfate must comply with pharmaceutical equivalence, the kinetics of release of the active pharmaceutical ingredient using the Dissolution test *in vitro*, and pharmacokinetic parameters *in vivo*.

The aim of the work was to carry out comparative studies of the dissolution kinetics of four samples of generic drugs based on clopidogrel with the dissolution kinetics of the original drug Plavix®, to evaluate the similarity factor of dissolution profiles and to determine the effect of biopharmaceutical factors on the equivalence of generics.

Comparative studies of the kinetics of dissolution were carried out by the *in vitro* method according to the «Dissolution» test using a device with a blade with a rotation speed of 50 rpm, a dissolution medium with a pH value of 2.0 in a volume of 900 ml at a temperature of  $37 \pm 1$  °C. The determination of the quantitative content of clopidogrel, which passed into the dissolution medium, was carried out by the method of adsorption spectrophotometry in the ultraviolet region at a wavelength of about  $240 \pm 2$  nm. Based on the data obtained, the dissolution profiles of the original drug Plavix® and the studied samples of generic drugs were constructed, the similarity of which was assessed by the value of the similarity factor. According to the research results, it was found that one sample of the generic drug proved its equivalence by the *in vitro* method to Plavix®, and three other samples of generics had differences in dissolution kinetics in comparison with the original drug. Biopharmaceutical factors were analyzed that could affect the dissolution kinetics of the studied generic drugs, from which the physicochemical characteristics of clopidogrel bisulfate, the qualitative and quantitative composition of excipients and the features of the technological process were determined.

Thus, on the basis of the comparative studies of the dissolution kinetics of drugs based on clopidogrel, generics were found that did not correspond to the *in vitro* equivalence according to the Dissolution test to the original drug, which could be due to the influence of a combination of biopharmaceutical factors.

*Електронна адреса для листування з авторами: [baulapharma@gmail.com](mailto:baulapharma@gmail.com)*

(Баула О. П.)