

УДК 615.07:615.453.6:001.891

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.137>

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

Національний фармацевтичний університет

## ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ РИЗАТРИПТАНУ В ДОСЛІДЖЕННЯХ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ГЕНЕРИКІВ ЗА ПРОЦЕДУРОЮ БІОВЕЙВЕР

**Актуальність.** Доведення біоеквівалентності генеричного та референтного лікарських засобів за процедурою біовейвер на підставі БСК для спрощеної реєстрації передбачає визначення розчинності діючої речовини для встановлення класу БСК та кінетики її вивільнення з досліджуваних лікарських засобів у трьох буферних середовищах. Такі дослідження повинні проводитись за розробленими і валідованими методиками кількісного визначення діючої речовини.

**Мета** даної роботи полягала у встановленні валідаційних характеристик методик кількісного визначення ризатриптану в комплексі досліджень зі встановлення біоеквівалентності лікарських засобів ризатриптану у формі таблеток по 5 мг та 10 мг за процедурою біовейвер.

**Матеріали та методи.** Валідація проведена одночасно для методик кількісного визначення ризатриптану при дослідженнях рН-залежної розчинності та кінетики вивільнення діючої речовини з генеричних та референтних лікарських засобів у трьох буферних середовищах. Дослідження виконано у діапазоні 25-125 % від номінального вмісту ризатриптану у випробуваному розчині відповідно до вимог ДФУ у трьох буферних середовищах за основними валідаційними характеристиками: повна прогнозована невизначеність результатів аналізу, специфічність, правильність, збіжність, лінійність.

**Результати та їх обговорення.** Встановлена відповідність валідаційних характеристик критеріям прийнятності у всіх досліджуваних середовищах розчинення.

**Висновки.** За результатами проведення валідації обґрунтовано і експериментально доведено, що методики кількісного визначення ризатриптану придатні для аналітичного супроводу досліджень біоеквівалентності *in vitro* ЛЗ з ризатриптаном.

**Ключові слова:** ризатриптан; валідація; рідинна хроматографія; біоеквівалентність; біовейвер; рН-залежна розчинність; розчинення *in vitro*

S. Visich, A. Dorovsky, E. Fetisova, L. Andryukova

### Validation of assay procedure of rizatriptan bioequivalence studies of generics according to biowaiver procedure

**Topicality.** Proof of bioequivalence of generic and reference drugs according to biowaiver procedure based on the BCS for simplified registration provides for determination of solubility of active substance for establishing the BCS class and kinetics of its release from test drugs in three buffer media. These studies should be carried out according to developed and validated assay methods of active substance. Aim. To establish validation performance of assay methods of Rizatriptan in a complex of studies on determination of bioequivalence of Rizatriptan drugs in form of tablets 5 mg and 10 mg according to biowaiver procedure.

**Materials and methods.** Validation was carried out for assay methods of Rizatriptan simultaneously studying pH-dependent solubility and kinetics of release of active substance from generic and reference drugs in three buffer media. The study was performed in range of 25-125 % of nominal content of Rizatriptan in test solution in accordance with requirements of SPU in three buffer media according to main validation parameters: full predictable uncertainty of analysis results, specificity, accuracy, repeatability, linearity.

**Results and discussion.** Correspondence of validation performance to the acceptance criteria in all dissolution media was established.

**Conclusions.** Based on results of validation, it was justified and experimentally proved that assay methods of Rizatriptan are suitable for analytical support of *in vitro* bioequivalence studies of MP containing Rizatriptan.

**Key words:** Rizatriptan; validation; liquid chromatography; bioequivalence; biowaiver; pH-dependent solubility; dissolution *in vitro*

С. Ю. Висич, А. В. Доровской, Е. Г. Фетисова, Л. Н. Андрюкова

### Валидация методики количественного определения ризатриптана в исследованиях биоэквивалентности генериков по процедуре биовейвер

**Актуальность.** Доказательство биоэквивалентности генерического и референтного лекарственных средств по процедуре биовейвер на основании БСК для упрощенной регистрации предусматривает определение растворимости действующего вещества для установления класса БСК и кинетики его высвобождения из лекарственных средств в трех буферных средах. Эти исследования должны проводиться по разработанным и валидированным методикам количественного определения действующего вещества.

**Цель** данной работы заключалась в установлении валидационных характеристик методик количественного определения ризатриптана в комплексе исследований по установлению биоэквивалентности лекарственных средств ризатриптана в форме таблеток по 5 мг и 10 мг по процедуре биовейвер.

**Материалы и методы.** Валидация проведена одновременно для методик количественного определения ризатриптана при исследованиях pH-зависимой растворимости и кинетики высвобождения действующего вещества из генерических и референтных лекарственных средств в трех буферных средах. Исследование выполнено в диапазоне 25-125 % от номинального содержания ризатриптана в испытуемом растворе в соответствии с требованиями ГФУ в трех буферных средах по основным валидационным характеристикам: полная прогнозируемая неопределенность результатов анализов, специфичность, правильность, сходимость, линейность.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено соответствие валидационных характеристик критериям приемлемости во всех исследуемых средах растворения.

**Выводы.** По результатам проведения валидации обосновано и экспериментально доказано, что методики количественного определения ризатриптана пригодны для аналитического сопровождения исследований биоэквивалентности *in vitro* ЛС с ризатриптаном.

**Ключевые слова:** ризатриптан; валидация; жидкостная хроматография; биоэквивалентность; биовейвер; pH-зависимая растворимость; растворение *in vitro*

## ВСТУП

Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів (ЛЗ) спрямована на «... забезпечення потреб населення ліками належної якості та в необхідному асортименті...» та «... держава забезпечує доступність найнеобхідніших ЛЗ...» [1]. Для забезпечення цих положень у державі в залежності від різних потреб, наприклад, насиченості фармацевтичного ринку необхідними ліками, вживаються різні заходи, спрямовані на покращення ситуації. Широке використання генериків – це один з ключових моментів у вирішенні вищезазначених питань, що є альтернативою і економічною необхідністю для повноцінного лікарського забезпечення населення з різними рівнями доходів. Але не тільки економічна доступність генеричних ЛЗ є актуальним питанням сьогодення, спрямованість тільки на неї може обумовити ризик того, що застосований ЛЗ не буде еквівалентним оригінальному ЛЗ за ефективністю та безпекою. Така односпрямованість може стати причиною підвищення ризику неефективності лікування, виникнення побічних ефектів. Тому найбільш затребуваними на сьогодні насамперед виступають генерики з доведеними ефективністю, безпекою та якістю, що сприяє суттєвому розширенню можливості отримання пацієнтом необхідного лікування [2].

У державно-правових актах України чітко простежується спрямованість гармонізації з документами ЄС щодо різних питань забезпечення якості ЛЗ, в тому числі і стосовно доведення біоеквівалентності генериків з оригінальними ЛЗ, серед методів дослідження якої набуває поширення процедура біовейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації (БСК). Вимоги нормативної документації щодо цієї процедури передбачають проведення визначення розчинності діючої речовини (ДР) за БСК і розчинення *in vitro* ЛЗ з використанням розробленої і валідованої методики кількісного визначення ДР.

Порядок, умови проведення валідації аналітичних методик та застосовувані валідаційні характеристики в залежності від призначення та типу методик наведені у провідних фармакопеях світу, в тому числі і у Державній фармакопеї України (ДФУ) [3]. Умови

проведення досліджень біоеквівалентності *in vitro* генеричного та референтного ЛЗ за процедурою біовейвер на підставі БСК в Україні регламентуються Настановою СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» [4]. При використанні методик і випробувань, включених у Фармакопею і валідованих, необхідне проведення тільки верифікації, яка на підставі експериментальних даних має підтвердити, що конкретна лабораторія спроможна коректно відтворити фармакопейну методику чи випробування з урахуванням конкретних використовуваних реактивів, умов лабораторного середовища, аналітичного обладнання [3].

Незважаючи на те, що на теперішній час субстанцію ризатриптану описано у провідних фармакопеях світу, при аналітичному визначенні для кожного конкретного ЛЗ є своя специфіка, пов'язана з лікарською формою та допоміжними речовинами, які включені до складу, а також умовами проведення випробування. Враховуючи вищенаведене, методики кількісного визначення ДР, що використовуються під час дослідження біоеквівалентності *in vitro* генеричного та референтного ЛЗ, мають бути валідованими з урахуванням вимог як до валідації аналітичних методик, так і до досліджень біоеквівалентності *in vitro* на підставі БСК.

**Мета** даної роботи полягала у встановленні валідаційних характеристик методик кількісного визначення ризатриптану. Отримані позитивні результати дослідження будуть експериментальним доказом придатності розроблених методик до використання у процесі досліджень біоеквівалентності *in vitro* генеричних та референтних ЛЗ з ризатриптаном.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами досліджень були:

- методика дослідження pH-залежної розчинності ризатриптану;
- методики кількісного визначення ризатриптану при дослідженні кінетики вивільнення ДР з генеричних («Різамігрэн, таблетки по 5 мг» і «Різамігрэн, таблетки по 10 мг» виробництва ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна) та референтних («Максалт,

таблетки по 5 мг» і «Максалт, таблетки по 10 мг» виробництва «Merck Sharp & Dohme B.V.», Нідерланди, Німеччина) ЛЗ з ДР ризатриптан.

Кількісне визначення діючої речовини ризатриптан в усіх дослідженнях біоеквівалентності *in vitro* ЛЗ за процедурою біолейвер на підставі БСК проведено за розробленими методиками методом рідинної хроматографії. Всі дослідження проводили згідно із стандартизованими процедурами, розробленими відповідно до рекомендацій [3, 4] і затвердженими на підприємстві.

При проведенні досліджень використовували аналітичне обладнання: ваги лабораторні електронні AG 204 фірми «Mettler Toledo» (Швейцарія), хроматограф рідинний Agilent 1100 3D LC System з УФ-детектором фірми «Agilent Technologies» (США), рН-метр Seven Easy рН в комплекті з електродами фірми «Mettler Toledo» (Китай), мірний посуд класу А.

У роботі також використовували:

- буферні розчини з рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8, які готували відповідно до вимог ДФУ [1] з реактивів фармакопейної якості: кислоти хлористоводневої, натрію ацетату, кислоти оцтової льодяної, калію дигідрофосфату, натрію гідроксиду і натрію хлориду;
- модельні розчини ризатриптану з «плацебо» та відомим вмістом ДР у діапазоні 25-125 % від номінальної концентрації у ЛЗ «Різамігрін, таблетки по 10 мг» виробництва ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна;
- стандартний зразок USP RS ризатриптану бензоату, каталожний номер 1604880, номер серії FOK070.

Хроматографування проводили за наступних умов: хроматографічна колонка – Zorbax XDB - Phenyl, розміром 250 мм × 4,6 мм, заповнена сорбентом з розміром часток 5,0 мкм; рухома фаза – суміш води Р, ацетонітрилу Р та трифтороцтової кислоти Р у співвідношенні (84:16:1); швидкість рухомої фази – 1,5 мл/хв; об'єм інжекції – 100 мкл; температура термостату колонки – 40 °С; довжина хвилі детектування 280 нм. Умови придатності хроматографічної системи: ефективність хроматографічної колонки за піком ризатриптану – не менше 2000 теоретичних тарілок; коефіцієнт симетрії піку ризатриптану – не більше 2,0.

**Розчин порівняння.** Близько 37,0 мг (точна наважка) стандартного зразка USP RS ризатриптану бензоату поміщали у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додавали 15,0 мл відповідного буферного розчину, перемішували до розчинення, доводили об'єм розчину відповідним буферним розчином до позначки та перемішували.

**Концентровані розчини ризатриптану бензоату.** У мірну колбу місткістю 250,0 мл поміщали близько 40,4 мг (точна наважка) ризатриптану бензоату, розчиняли у 150,0 мл відповідного буферного розчину,

доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішували.

**Розчини модельних зразків.** Готували модельні розчини для кожного середовища. У мірну колбу місткістю 100,0 мл поміщали відповідну аликвоту концентрованого розчину ризатриптану бензоату, додавали 50 мл відповідного розчину плацебо, струшували впродовж 10 хв на шейкері, доводили об'єм розчинів відповідними буферними розчинами до позначки та ретельно перемішували. Фільтрували через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм.

Поперемінно хроматографували розчини порівняння та модельні розчини, одержуючи число паралельних хроматограм не менше, ніж при перевірці придатності хроматографічної системи. Приведені концентрації ризатриптану  $x_i$  розраховували за формулою:

$$x_i = \frac{m_o \cdot V_i \cdot P \cdot (100 - W)}{10 \cdot m_{st} \cdot P_{st} \cdot 100} \cdot 100 \%,$$

де:  $m_o$  – наважка ризатриптану бензоату для приготування відповідного концентрованого розчину, мг;  $m_{st}$  – наважка стандартного зразка ризатриптану бензоату для приготування відповідного розчину порівняння, мг;  $P$  – вміст ризатриптану бензоату у субстанції, %;  $P_{st}$  – вміст ризатриптану бензоату у стандартному зразку, %;  $W$  – втрата в масі при висушуванні субстанції ризатриптану бензоату, %.

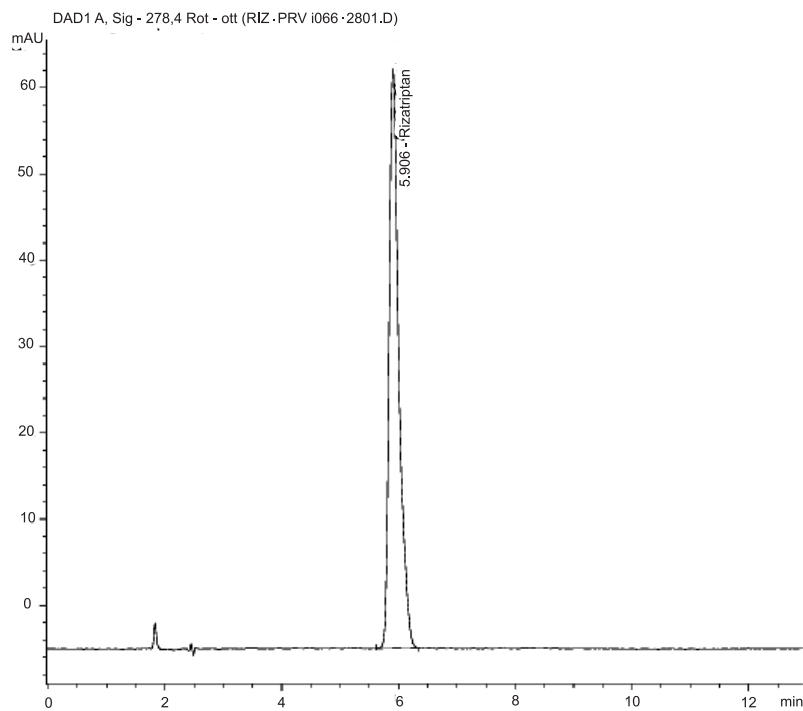
За отриманими результатами методом найменших квадратів проводили розрахунок параметрів лінійної залежності у системі нормалізованих координат, а також значень правильності та збіжності.

Коефіцієнти спектральної чистоти (purity factor,  $F_p$ ) для піку ризатриптану на хроматограмах випробуваного розчину обчислювали за допомогою програмного забезпечення для рідинних хроматографів Chem Station Rev.A.10.01, Agilent Technologies.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У зв'язку з тим, що методики, які є об'єктами досліджень, належать до випробувань на кількісний вміст ДР, валідація проведена відповідно до вимог ДФУ за наступними основними валідаційними характеристиками: повна прогнозована невизначеність методики, специфічність, правильність, прецизійність, лінійність [3]. Зважаючи на необхідність проведення валідації для підтвердження коректності результатів досліджень кінетики вивільнення ДР, характеристику «прецизійність» розглядали лише на рівні збіжності. Згідно з рекомендаціями [4] валідаційні випробування виконані окремо для кожного середовища розчинення з рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8. Враховуючи однакові умови хроматографування для методик кількісного визначення ризатриптану, перевірку вказаних валідаційних характеристик ми виконували одночасно.

Доказом виключення впливу на визначення ризатриптану інших компонентів ЛЗ, таких як допоміжні



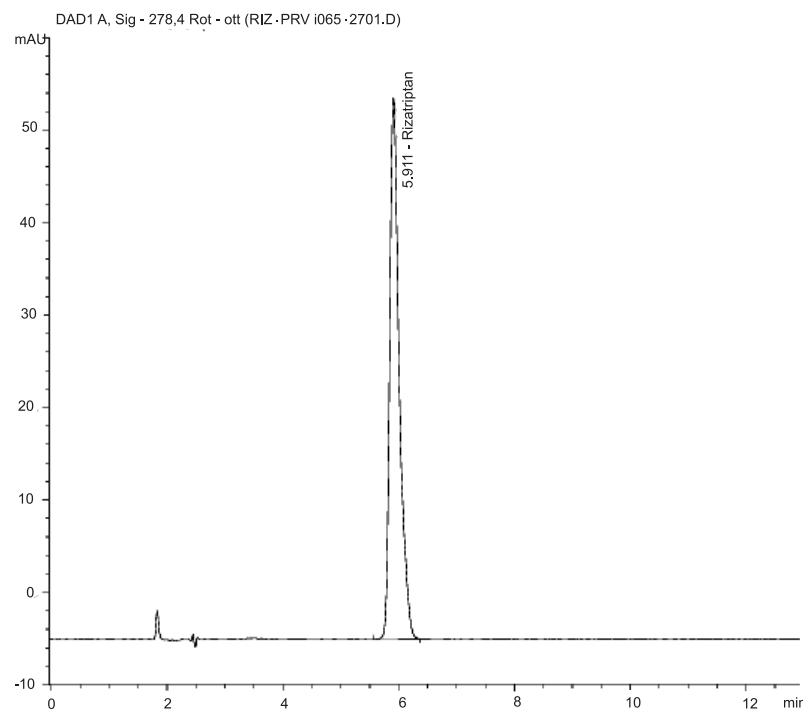
**Рис. 1.** Хроматограма модельного розчину з концентрацією ризатриптану 100 % для рН 4,5

речовини або продукти розкладу та інші супутні домішки, є відсутність сторонніх піків на хроматограмах модельних розчинів, що не містять ДР, у діапазоні  $t_R \pm w$ , де:  $t_R$  – час утримування піку ризатриптану, розрахований за хроматограмами відповідного розчину порівняння;  $w$  – ширина піку ризатриптану, виміряна у його основи.

Для встановлення специфічності отримані хроматограми відповідних розчинів плацебо, 100 % мо-

дельних розчинів та розчинів порівняння у середовищах розчинення з рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8. Приклади типових хроматограм випробовуваного модельного розчину з концентрацією ризатриптану 100 %, розчину порівняння і розчину «плацебо» для рН 4,5 наведені на рис. 1-3. Подібні хроматограми отримані для середовищ розчинення з рН 1,2 і рН 6,8.

При проведенні дослідження встановлено (рис. 2), що час утримування ризатриптану на хроматограмі



**Рис. 2.** Хроматограма розчину порівняння ризатриптану для рН 4,5

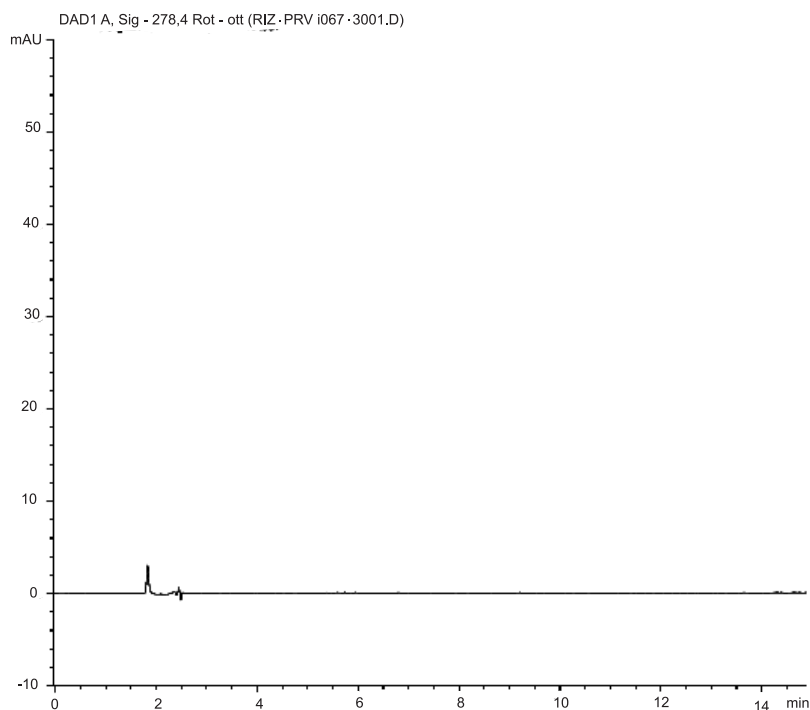


Рис. 3. Хроматограма розчину «плацебо» для рН 4,5

випробуваного модельного розчину співпадає з часом утримування відповідного піку на хроматограмі розчину порівняння. Аналогічні результати отримані у випробуваних модельних розчинах у середовищах розчинення з рН 1,2 і рН 6,8. Отримані об'єднані діапазони  $t_R \pm w$  з хроматограм розчинів порівняння для кожного буферного розчину та результати порівняння хроматограм відповідних розчинів «плацебо» та розчинів порівняння наведені у табл. 1.

За результатами досліджень на хроматограмах розчинів «плацебо» ЛЗ відсутні піки з часом утримування, які співпадають з часом утримування піку ризатриптану на хроматограмах випробуваних розчинів і розчинів порівняння в усіх середовищах розчинення.

Для підтвердження специфічності методики щодо неідентифікованих домішок проведено тест визначення чистоти піків ризатриптану на хроматограмах випробуваного розчину, який має засвідчити, що пік на хроматограмі обумовлений поглинанням окремої речовини і внесок сторонніх джерел поглинання в аналітичний сигнал є незначним. Мірою подібності спектрів в усіх точках піку є коефіцієнт спектральної чистоти (purity factor,  $F_p$ ), який у випадку виконання

тесту на спектральну чистоту має бути  $F_p \geq 995,0$ . За розрахунками значення  $F_p$  для піку ризатриптану на хроматограмах випробуваного розчину відповідають критерію прийнятності в усіх досліджуваних середовищах розчинення з рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8, що свідчить про відсутність впливу неідентифікованих домішок на визначення ризатриптану та підтверджує специфічність методики.

Визначення правильності, збіжності та лінійності виконано для модельних зразків ЛЗ з «плацебо» та відомим вмістом ДР у діапазоні 25-125 % від номінального вмісту ризатриптану у випробуваному розчині. Вибір аналітичного діапазону для перевірки лінійності аналітичного сигналу від концентрації ризатриптану у випробуваному розчині зроблено з урахуванням вимог ДФУ до однорідності вмісту ( $\pm 25\%$  від номінального вмісту) та тесту «Розчинення» ( $Q - 25\%$  від номінального вмісту), а також мінімального вмісту ДР, визначеного під час розробки методики з досліджень кінетики вивільнення ДР з препарату «Різамігрэн, таблетки по 10 мг», який склав близько 50 % від номінального вмісту ризатриптану (табл. 2).

За результатами досліджень методом найменших квадратів розраховані параметри лінійної залежності (вільний член  $a$ , коефіцієнт кореляції  $R$ ) та побудовані графіки залежності площ піку ризатриптану від концентрації ризатриптану в нормалізованих координатах. Встановлені значення валідаційних характеристик, отримані при валідації методик кількісного визначення ДР у процесі досліджень біоеквівалентності *in vitro* ЛЗ з ризатриптаном, наведено у табл. 2. Оцінка результатів валідації проводилась відповідно

Таблиця 1

#### РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯННЯ ХРОМАТОГРАМ РОЗЧИНІВ ПЛАЦЕБО ТА РОЗЧИНІВ ПОРІВНЯННЯ

Хроматограма	Об'єднаний діапазон $t_R \pm w$ , хв		
	рН 1,2	рН 4,5	рН 6,8
Розчин порівняння	5,079-6,679	5,063-6,761	5,164-6,684
Розчин плацебо	Не має піків у діапазоні $t_R \pm w$		

Таблиця 2

**КРИТЕРІЇ ПРИЙНЯТНОСТІ ВАЛІДАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРИ ВАЛІДАЦІЇ МЕТОДИК  
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ РИЗАТРИПТАНУ У ПРОЦЕСІ ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ  
IN VITRO ЛЗ НА ЙОГО ОСНОВІ**

Валідаційна характеристика	Критерій прийнятності
Лінійність:	
вільний член а	$a \leq \frac{0,32 \times \max \Delta_{As}}{1 - (X_{\min}/100)} = \frac{0,32 \times 3,0}{1 - (25/100)} = 1,28$
коефіцієнт кореляції R	$Rc \geq \min Rc = \sqrt{1 - \left(\frac{\max \Delta_{As}/t}{S_y}\right)^2} = \sqrt{1 - 2,68/S_{y2}}$
Правильність	$\delta \leq 0,32 \times \max \Delta_{As} = 0,32 \times 3,0 = 0,96 \%$
Збіжність	$\Delta_z = 1,8595 \times \sqrt{\frac{\sum_1^n (z_i - \bar{z})^2}{n - 1}} \leq 3,0 \%$
Повна прогнозована невизначеність результатів аналізу	$\Delta_{As, \%} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} \leq 3,0$

до вимог ДФУ за критеріями прийнятності, що встановлені для випробувань на розчинення, згідно з якими максимальна невизначеність результатів аналізу для випробувань на розчинення не має перевищувати 3,0 % [3].

Побудовані графіки залежності площ піку ризатриптану від концентрації ризатриптану носять лінійний та однаковий характер в усьому діапазоні досліджуваних концентрацій і для усіх 3-х середовищ розчинення, що також підтверджується виконанням вимог до параметрів лінійної залежності (табл. 3).

За результатами проведених досліджень (табл. 3) встановлено виконання критеріїв «збіжність» та «правильність» вимогам ДФУ в усіх 3-х середовищах розчинення: значення відносних довірчих інтервалів менше критичного значення для збіжності результатів,

а систематична похибка методики  $\delta$  є практично незначущою щодо максимально припустимої невизначеності результату аналізу.

Прогноз повної невизначеності розроблених методик ( $\Delta_{As}$ ), яка включає невизначеність пробопідготовки ( $\Delta_{SP}$ ) і невизначеність кінцевої аналітичної операції ( $\Delta_{FAO}$ ), проведений розрахунковим методом. Для розрахунку невизначеності пробопідготовки використовували граничні похибки вагів та мірного посуду, для прогнозу невизначеності кінцевої аналітичної операції – вимоги методів контролю якості ЛЗ до відносного стандартного відхилення паралельних визначень (інжекцій) [3]. При оцінці повної невизначеності розроблених методик враховували, що її значення не повинне перевищувати максимально допустиму невизначеність результатів аналізу для випробувань

Таблиця 3

**ЗНАЧЕННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК, ОТРИМАНИХ ПРИ ВАЛІДАЦІЇ МЕТОДИК  
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ РИЗАТРИПТАНУ У ПРОЦЕСІ ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ  
IN VITRO ЛЗ НА ЙОГО ОСНОВІ**

Валідаційна характеристика	Отриманий результат		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
Лінійність	a = 1,00 ≤ 1,75 % b = 1,0241 S <sub>y</sub> <sup>2</sup> = 1393,0771 S <sub>o</sub> <sup>2</sup> = 0,4433 Rc = 0,99984 ≥ minRc = 0,99904	a = 1,06 ≤ 1,75 % b = 1,0230 S <sub>y</sub> <sup>2</sup> = 1555,5682 S <sub>o</sub> <sup>2</sup> = 0,6199 Rc = 0,99980 ≥ minRc = 0,99914	a = 0,19 ≤ 1,75 % b = 1,0108 S <sub>y</sub> <sup>2</sup> = 1377,5924 S <sub>o</sub> <sup>2</sup> = 0,1880 Rc = 0,99993 ≥ minRc = 0,99903
Правильність	0,92 ≤ 0,96 %	0,81 ≤ 0,96 %	0,74 ≤ 0,96 %
Збіжність	1,8 ≤ 3,0 %	1,6 ≤ 3,0 %	1,3 ≤ 3,0 %
Повна прогнозована невизначеність результатів аналізу	Методика 1 дослідження pH-залежної розчинності ризатриптану		Методика 2 кількісного визначення ризатриптану при дослідженні кінетики вивільнення ДР
	$\sqrt{1,36 + 2,4733} = 2,82 \leq 3,0 \%$ правильно		$\sqrt{1,1143 + 0,7189} = 1,4 \leq 3,0 \%$ правильно

на розчинення –  $\max \Delta_{As} \leq 3,0 \%$ . Результати, наведені у табл. 3, свідчать про те, що методики кількісного визначення ризатриптану, використані у дослідженнях біоеквівалентності ЛЗ *in vitro*, відповідають вимогам до повної прогнозованої невизначеності результатів із значним запасом.

### ВИСНОВКИ

1. Проведена валідація методик кількісного визначення ризатриптану при дослідженні рН-залежної розчинності та кінетики вивільнення діючої речовини з генеричних та референтних ЛЗ на його основі методом рідинної хроматографії у діапазоні 25-125 % від номінального вмісту ДР у випробуваному розчині відповідно до вимог ДФУ.

зони 25-125 % від номінального вмісту ДР у випробуваному розчині відповідно до вимог ДФУ.

2. Встановлена відповідність критеріям прийнятності у кожному середовищі розчинення з рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8 для таких валідаційних характеристик, як специфічність, правильність, прецизійність та лінійність.

3. За результатами проведення валідації обґрунтовано та експериментально доведено, що методики кількісного визначення ризатриптану придатні для аналітичного супроводу досліджень біоеквівалентності *in vitro* ЛЗ з ризатриптаном.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Про лікарські засоби : Закон України. Режим доступу : – <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр/page>
2. Тарасенко, О. О. Оригинальные и генерические препараты в современной системе здравоохранения / О. О. Тарасенко // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунол. – 2014. – № 4 (124). – С. 182–198.
3. Державна фармакопея України : в 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
4. СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності / ДП «Державний експертний центр МОЗ України», МОЗ України. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2016. – 79 с.

### REFERENCES

1. *Zakon Ukrainy. Pro likarski zasoby.* Available at: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр/page>
2. Tarasenko, O. O. (2014). *Problemy ekologichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunologii*, 4, 182–198.
3. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 2nd ed.* (2015). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr, 1128.
4. *ST-N MOZU 42-7.1:2016. Likarski zasoby. Doslidzhennia bioekvivalentnosti* (2016). Kyiv: MOZ Ukrainy, 79.

#### Відомості про авторів:

Вісич С. Ю., здобувач кафедри промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)  
 Фетісова О. Г., канд. фарм. наук, доцент кафедри промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)  
 Андрюкова Л. М., д-р фарм. наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

Доровський О. В., д-р економ. наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації та економіки, Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

#### Information about authors:

Visych S., Applicant at the Department of Industrial Pharmacy and Economics Department, National University of Pharmacy, Institute for Advanced Studies of pharmacy professionals NUPh. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

Fetisova E., Associate Professor of Industrial Pharmacy and Economics Department, candidate of Pharmaceutical Sciences (PhD), associate professor, National University of Pharmacy, Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement of NUPh, E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

Andryukova L., Associate Professor of Industrial Pharmacy and Economics Department, doctor of Pharmaceutical Sciences, senior research officer at the National University of Pharmacy, Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement of NUPh. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

Dorovskoy A., Head of Industrial Pharmacy and Economics Department, doctor of Economics, professor, National University of Pharmacy, Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement of NUPh. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

#### Сведения об авторах:

Висыч С. Ю., соискатель кафедры промышленной фармации и экономики, Национальный фармацевтический университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации НФаУ. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

Фетисова Е. Г., канд. фарм. наук, доцент кафедры промышленной фармации и экономики, Национальный фармацевтический университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации НФаУ. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

Андрюкова Л. Н., д-р фарм. наук, доцент кафедры промышленной фармации и экономики, старший научный сотрудник, Национальный фармацевтический университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации НФаУ. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

Доровской А. В., д-р эконом. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации и экономики, Национальный фармацевтический университет, Институт повышения квалификации специалистов фармации НФаУ. E-mail: [promek-ipksf@nuph.edu.ua](mailto:promek-ipksf@nuph.edu.ua); [pphe\\_sp@zt.kharkov.ua](mailto:pphe_sp@zt.kharkov.ua)

Рекомендована д. біол. н., професором Л. М. Малоштан

Надійшла до редакції 24.09.2017 р.