

## ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНІ, ІНФОРМАЦІЙНО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА ІНШІ ПИТАННЯ

### ECOLOGICAL-HYGIENIC, INFORMATION-TECHNOLOGICAL AND OTHER ISSUES

<https://doi.org/10.32402/hygiene2019.69.261>  
УДК 615.074

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РЫНКЕ УКРАИНЫ

*Николаева Я.Ю., Останина Н.В., Левин М.Г.*

*ГУ «Институт общественного здоровья им. А.Н. Марзеева НАМН Украины», г. Киев*

#### ВИКОРИСТАННЯ БІОФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КЛАСИФІКАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА РИНКУ УКРАЇНИ

*Ніколаєва Я.Ю., Останіна Н.В., Левін М.Г.*

*ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ*

**Мета:** визначити можливі способи оптимізації контролю якості лікарських засобів на ринку України на основі використання Біофармацевтичної Класифікаційної Системи.

**Об'єкт дослідження.** Біофармацевтична Класифікаційна Система, яка використовується при оптимізації контролю якості лікарських препаратів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Сьогодні при застосуванні лікарських засобів часто існує проблема відсутності передбаченого терапевтичного, профілактичного ефекту, або навпаки, спостерігаються побічні дії.

Для ефективної організації контролю якості оральних лікарських препаратів з діючою речовиною, яка знаходиться у вигляді твердої фази, необхідно використовувати концепцію Біофармацевтичної Класифікаційної Системи (БКС), зокрема, враховувати дані по проникності і розчинності відповідних лікарських субстанцій (ЛС). Таким чином, головним аспектом, що пов'язаний з обігом лікарських засобів, є забезпечення їх безпеки та ефективності.

Аспектом безпеки є небезпека контакту розчиненої ЛС, що володіє високою проникністю, з тими областями шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які не призначені для абсорбції.

Аспектом ефективності є достатня повнота абсорбції ЛЗ з лікарського препарату.

Найбільш проблемними і тими, що вимагають підходів, які виходять за рамки фармакопейних методів і методів контролю якості (МКК), на думку авторів, є препарати 2 і 4 класів БКС.

**Висновки.** В даний час виникла необхідність використовувати БКС для оптимізації контролю якості твердих оральних лікарських препаратів на ринку України. Розглянуто і описано потенційні можливості використання БКС для даної оптимізації, що дозволить більш ефективно виявляти лікарські препарати, які можуть мати потенційні проблеми з

біодоступністю / біоеквівалентністю. Обговорено можливі шляхи такої оптимізації. Дана концепція дозволить направити ресурси контролюючих органів на виявлення «проблемних» груп лікарських препаратів.

**Ключові слова:** Біофармацевтична Класифікаційна Система, розчинність, проникність, контроль якості, генерики, випробування «Розчинення», випробування «Розпадання».

## USE OF THE BIOPHARMACEUTICAL CLASSIFICATION SYSTEM FOR THE OPTIMIZATION OF THE DRUG QUALITY CONTROL IN THE UKRAINIAN MARKET

Ya.Yu. Nikolaieva, N.V. Ostanina, M.G. Levin

State Institution "O.M. Marzieiev Institute for Public Health, NAMSU", Kyiv

**Objective.** On the basis of the Biopharmaceutical Classification System we identified the possible ways for the optimization of drug quality control in the Ukrainian market.

**Materials.** We used the Biopharmaceutical Classification System to optimize the drug quality control.

**Results.** Today, when using drugs, there is a frequent problem of the lack of the prescribed therapeutic, prophylactic effect, or vice versa, the side-effects are observed.

For effective organization of the quality control of oral medical preparations with an active substance in the form of a solid phase, it is necessary to use the conception of the Biopharmaceutical Classification System (BCS), in particular, to take into account the data on permeability and solubility of the corresponding pharmaceutical substances (PS). Thus, provision of the safety and effectiveness of the drugs is a main aspect connected with their turnover.

The safety aspect is a risk of the contact of dissolved PS with a high permeability with those areas of the gastrointestinal tract that are not intended for absorption.

A sufficient completeness of absorption of the PS is an aspect of effectiveness.

According to the authors, the preparations of the BCS classes 2 and 4 are the most problematic and requiring approaches that exceed the limits of the pharmacopoeial methods and quality control methods.

**Conclusions.** At this time, there is a need to use BCS to optimize the quality control of solid oral drugs in the Ukrainian market. The potential possibilities of the use of the BCS for this optimization were considered and described, which will make it possible to detect more efficiently the drugs that may have potential problems with bioavailability / bioequivalence. Possible ways for such an optimization were discussed. This conception will allow us to direct the resources of regulatory authorities to the identification of the "problem" groups of drugs.

**Keywords:** Biopharmaceutical Classification System, solubility, permeability, quality control, generics, dissolution test, disintegration test.

Наиболее распространенной и удобной для использования группой лекарственных препаратов (ЛП) являются оральные препараты с действующим веществом, которое находится в твердой фазе. Эта группа препаратов предназначена для перорального приема и включает в себя оральные таблетки, капсулы, суспензии и т.д. Данная группа лекарственных препаратов занимает значительную долю рынка, как во всем мире, так и в Украине.

Не так давно в инструментарий разработчиков и производителей таких лекарственных средств, а также регуляторных органов вошла так называемая БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА (БКС) (BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM) [1-3]. БКС рассматривает только один из элементов взаимодействия лекарственного препарата с организмом – абсорбцию (АДМЭ (ADME) (Абсорбция (Absorption), Distribution (Распределение), Метаболизм (Metabolism) и Экскреция (Excretion)) [4]. Но это самый первый и поэтому самый важный элемент, так как именно он обеспечивает поступление лекарственной субстанции в организм. Отметим, что для того, чтобы лекарственная субстанция

(ЛС) прошла через мембраны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и в дальнейшем поступила в системный кровоток, должны быть выполнены три условия [1]:

1. Частицы ЛС должны перейти в растворенное состояние, так как через мембраны ЖКТ может проникать ЛС только в растворенном состоянии. Быть в растворенном состоянии в водных средах того или иного участка ЖКТ означает находиться в виде отдельных молекулярных частиц (нейтральная молекула, катион или анион), находящихся в той или иной степени гидратации в жидкости того или иного участка ЖКТ (например, в желудочном соке). Т.е. ЛС должно иметь определенную **растворимость** в жидкостях ЖКТ.
2. Молекулярные частицы ЛС должны иметь определенное сродство к мембранам ЖКТ, т.е. эти (в значительной степени липофильные) мембраны должны быть проницаемы по отношению к молекулярной частице ЛС (это свойство в дальнейшем будет называться **проницаемостью**).
3. Для того, чтобы ЛС перешла в растворенное состояние, она должна вступить в контакт с жидкостями ЖКТ, для чего ЛП (например, таблетка или капсула) должен распасться с высвобождением частиц ЛС (кристаллов или аморфных частиц). Т.е. лекарственный препарат должен обеспечивать **растворение** ЛС.

Первые два условия связаны со свойствами самой ЛС, третье связано с ЛП.

БКС в настоящее время имеет три основных применения:

1. Помощь разработчикам новых ЛС при оптимизации растворимости и проницаемости ЛС [3,5].
2. Помощь разработчикам новых ЛП при получении оптимальной биодоступности. Необходимо, чтобы абсорбция ЛС происходила в определенных участках ЖКТ с требуемыми скоростями, а не предназначенные для абсорбции области ЖКТ подвергались как можно меньшему воздействию ЛС [3-6].
3. Для обоснования возможности применения т.н. биоэвивера, т.е. отказа от сравнительных испытаний биодоступности (биоэквивалентности) твердых оральных лекарственных препаратов с не модифицированным высвобождением на здоровых добровольцах [7].

По мнению авторов, в настоящее время появилась необходимость использовать БКС для оптимизации контроля качества твердых оральных лекарственных препаратов на рынке.

**Цель работы** – определить возможные способы оптимизации контроля качества лекарственных средств на рынке Украины на основе использования Биофармацевтической Классификационной Системы.

**Объект исследования** – Биофармацевтическая Классификационная Система, используемая при оптимизации контроля качества лекарственных препаратов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** БКС [2,7] классифицирует ЛС на основании двух параметров **растворимость** и **проницаемость** (т.е. проницаемость мембран ЖКТ для данной ЛС или что эквивалентно, проницаемость данной ЛС через мембраны ЖКТ). Растворимость может принимать одно из всего двух значений: высокая или низкая. Высокая растворимость означает, что максимальная доза ЛС, которая может содержаться в препарате с не модифицированным высвобождением, растворима в объеме 250 мл водной среды, имеющей рН от 1 до 6.8 (при  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ). В противном случае, ЛС имеет низкую растворимость. Объем воды в 250 мл выбран поскольку, согласно протоколу – это то количество жидкости, которым запивают препарат при проведении испытаний биодоступности (биоэквивалентности). Выбранные диапазоны рН (от 1 до 6.8) и температуры ( $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ) описывают условия, которые наблюдаются в ЖКТ человека.

Высокая проницаемость означает, что степень абсорбции упомянутой выше дозы ЛС составляет не менее 85%, что устанавливается посредством определения масс-баланса или путем сравнения с внутривенной инъекцией. В ином случае, ЛС имеет низкую проницаемость.

Таким образом, лекарственное средство может быть отнесено к одному из 4 классов БКС:

1. Высокая проницаемость и высокая растворимость.
2. Высокая проницаемость и низкая растворимость.
3. Низкая проницаемость и высокая растворимость.
4. Низкая проницаемость и низкая растворимость.

Также БКС описывает свойство **растворения** лекарственного препарата (с не модифицированным высвобождением) [2,7]. Лекарственный препарат является быстро растворимым, если не менее 85% от номинально содержащейся в нем ЛС переходит в раствор в течение 30 минут при испытаниях посредством прибора для проведения теста растворения типа 1 («Вращающаяся корзинка») при скорости вращения 100 мин<sup>-1</sup> или прибора типа 2 («Лопастная мешалка») при скорости вращения 50 мин<sup>-1</sup> (или 75 мин<sup>-1</sup>, при надлежащем обосновании) в объёме не более 500 мл (или 900 мл, при надлежащем обосновании) в следующих средах [7]:

- 0,1 N раствор HCl или искусственный желудочный сок без энзимов (Simulated Gastric Fluid USP without enzymes);
- в буфере с pH 4.5;
- в буфере с pH 6.8 или искусственном кишечном соке без энзимов (Simulated Intestinal Fluid USP without enzymes).

В ином случае, лекарственный препарат рассматривается как медленно растворимый.

*Контроль качества препаратов на рынке.* На фармацевтическом рынке государственный контроль за качеством лекарственных средств играет чрезвычайно важную роль, поскольку качество лекарственных средств напрямую связано с такими явлениями, как: демографическая ситуация, безопасность жизнедеятельности, социальная безопасность и даже национальная безопасность. Контроль качества лекарственных средств на рынке Украины, согласно законодательства, осуществляется Государственной службой по контролю за лекарственными средствами и контролю за наркотиками МЗ Украины [8]. Зарегистрированные лекарственные средства (согласно законодательства Украины, проводит Государственный экспертный центр МЗУ), имеют утверждённый документ – методы контроля качества (МКК), который обязательно содержит спецификацию, т.е. те пределы, в которых должны находиться его показатели качества и процедуры, по которым эти показатели качества должны определяться. МКК используется вместе с актуальными изданиями ГФУ (государственной фармакопеей Украины) [13], а при необходимости и иных Фармакопей (например, Американской [14], Европейской [15], Британской [16] и Японской [17]), для проведения испытаний лекарственного средства независимыми лабораториями (в частности Государственной Научно-Исследовательской Лабораторией Контроля Качества Лекарственных Средств ГУ «ИГЗ им. А.Н. Марзеева НАМНУ» [9]. Менять или заменять методы контроля качества, описанные в спецификации показателей на данное лекарственное средство запрещено. Как лаборатория, уполномоченная на проведение контроля качества лекарственных средств, мы видим, что нередко бывают случаи использования различными производителями отличающихся методик, воспроизводимых на разных аналитических приборах с различной точностью, чувствительностью и пр. Практический опыт даёт нам право отметить, что не все МКК дают возможность установить реальное качество препарата, так например, лекарственное средство с одним и тем же действующим веществом могут использовать субстанции разного качества, экономить на очистке её от примесей, и при плохой растворимости не учитывать размеры кристаллов, их формы и т.п. Следовательно, мы можем предположить, что препараты генерики могут отличаться друг от друга, а это может привести к значимым различиям их профилей эффективности и побочных действий (например, для популяции пациентов, имеющих номинальные диапазоны pH различных участков ЖКТ, препараты будут действовать одинаково, а для групп пациентов с аномалиями, например, с повышенным pH желудочного сока или слишком низким pH сока тонкого кишечника, препараты будут действовать по-

разному). Поэтому, необходимо выявлять различия профилей терапевтического действия в группах генериков посредством:

1. Проведения анкетирования на различных уровнях (от пациентов до опытного врачебного персонала Институтов Академии Медицинских Наук Украины).
2. Взаимодействия со службой Фармаконадзора Украины.

А с другой стороны:

3. Выявлять различия в определённых физико-химических параметрах, которые на основе БКС, могли бы прогнозировать различия в профилях терапевтического действия в таких группах генериков.
4. Использовать БКС для оптимизации контроля качества таких препаратов на рынке. Не включая такие параметры, как профиль родственных соединений, микробиологическая чистота. Поскольку использование БКС для характеристики и описания лекарственных препаратов согласно данным параметров не применимо.

*Использование БКС для более эффективного контроля качества препаратов на рынке Украины.* Контроль препаратов на рынке Украины должен проводиться таким образом, чтобы обеспечить выявление некачественных лекарственных препаратов с минимальными затратами ресурсов. Поэтому методы, используемые для проведения такого рода контроля:

1. Должны быть минимально затратными.
2. Должны обладать максимальной эффективностью при выявлении не качественной продукции.

Использование БКС возможно при организации контроля качества лекарственных препаратов на рынке только для твердых лекарственных препаратов с не модифицированным высвобождением (таблетки, капсулы, готовые суспензии, порошки и гранулы для приготовления суспензий). БКС непосредственно соотносится с такими испытаниями, как Растворение и опосредованно связана с такими испытаниями, как: Однородность содержания действующего вещества в дозах (таблетки, капсулы, гранулы в одноразовых пакетах), Распадаемость (в случае таблеток и капсул), Механическая прочность (в случае таблеток).

В качестве причин потенциальных проблем с биодоступностью таких препаратов можно предположить следующие:

1. **Проблемы I типа.** Не достаточное знание и понимание производителем всех необходимых химических и фармацевтических аспектов своего препарата, что может привести к тому, что биосерия (т.е. та серия, на которой проводилось испытание биодоступности/биоэквивалентности) и некоторые выпускаемые серии значительно отличаются, за счёт, например [10,11]:
  - замены сухого прессования влажной грануляцией;
  - изменения профиля сжатия таблетпресса;
  - замены одного или нескольких вспомогательных веществ «аналогичными»;
  - и т.д.
2. **Проблемы II типа.** Серия на рынке может перестать быть биоэквивалентной биосерии за счет неправильного хранения, например, при аномально высокой или аномально низкой температурах; и/или влажности и/или давления, если упаковка лекарственного препарата не предохраняет его от контакта с атмосферой:
  - за счёт образования дополнительных связей между молекулами вспомогательных веществ (образование пелликулы в твёрдых желатиновых капсулах) [12];
  - рост кристаллов ЛС из-за возможности миграции его молекул по матрице;
  - образование смешанных кристаллов или твердых растворов с участием ЛС и одного или нескольких вспомогательных веществ;
  - и т.д.

Конечно, проблемы II типа могут быть следствием проблем типа I, т.е. разработчиком не была изучена возможность выходов условий хранения за пределы рекомендованных и не был подан в МКК подход к выявлению такого рода выходов за пределы.

Рассмотрим классы ЛС в соответствии с особенностями их контроля на рынке.

**ПЕРВЫЙ КЛАСС БКС (Высокая проницаемость и высокая растворимость).**

ЛС первого класса БКС, по нашему мнению, обладают двумя особенностями:

1. Высокая растворимость и высокая проницаемость делают их весьма опасными в отношении того, что содержащееся в них ЛС может воздействовать (вызывая такие негативные эффекты как повреждение слизистой) и абсорбироваться, не достигая тонкого кишечника.
2. Высокая растворимость и высокая проницаемость может приводить к не достижению необходимой степени абсорбции.

Для нивелирования последствий, которые могут быть связаны с первой особенностью ЛС 1-ого класса БКС, препараты зачастую разрабатываются в виде таблеток покрытых пленочной оболочкой или твердых капсул, что предохраняет ротовую полость и пищевод от контакта с ЛС; в более серьезных случаях ЛС 1-ого класса БКС, разрабатываются желудочно-резистентные препараты, которые могут представлять собой как таблетки или капсулы, покрытые оболочкой, которая не распадается в кислых следах (желудок), так и таблетки или капсулы, произведенные с использованием т.н. желудочно-резистентных микрогранул (например, частиц ЛС, покрытых плёнкой полимера не растворяющегося в кислых средах, но растворяющегося при рН близких к 6.8).

Вторая особенность позволяет применять к препаратам 1-ого класса БКС с не модифицированным высвобождением (т.е. в частности, к желудочно-резистентным) такую процедуру, как биовейвер.

Заметим, что взаимодействие таких препаратов с организмом человека может меняться за счёт ухудшения свойств самой лекарственной формы, например:

- деградации пленочного покрытия таблетки создает возможность для контакта ЛС с ротовой полостью и пищеводом, что создает особые трудности для людей с проблемами глотания и недостаточной моторикой пищевода [18];
- образование тонкой пленочной оболочки может компрометировать абсорбцию из капсул, а увеличение механической прочности таблеток (таблеточного ядра) может приводить к ухудшению распадаемости, как следствие, растворимости и абсорбции [12];
- деградации желудочно-резистентных оболочек таблеток, капсул или микрогранул может приводить к нежелательному высвобождению ЛС в желудке [19].

Такие проблемы должны легко выявляться проведением испытаний (из МКК или Фармакопеи) в следующем порядке:

1. Проверка целостности пленочного покрытия для таблеток или целостности капсул (фармакопейное испытание - внешний вид). Для большей информативности возможно применение различных методов увеличения, от использования увеличительных стекол до оптической микроскопии.
2. Механическая прочность (таблетки, фармакопейное испытание).
3. Распадаемость (таблетки, капсулы, фармакопейное испытание). Плохая распадаемость сопряжена с затруднением контакта ЛС со средой, в которую происходит растворение.
4. Для таблеток и капсул с не модифицированным высвобождением растворение (из МКК, а при отсутствии из фармакопеи с использованием некоторой генерической методики типа 500 мл 0.1 М HCl в качестве среды растворения, за 45 минут должно раствориться не менее 70% номинального содержания ЛС). Тест растворение, в результате проведения которого происходит определение скорости растворения *in vitro*, является «конечным физико-химическим тестом», опровергнуть результаты которого может только испытание биодоступности *in vivo*.

Отметим, что в случае не желательности абсорбции ЛС в некоторых отделах ЖКТ, особенно в желудке проверка высвобождения из них ЛС (которая, как правило, присутствует в МКК) содержит более, чем один этап (первый этап – проверка желудочной резистентности, например, за 60 минут в искусственный желудочный сок (500 мл) не должно высвобождаться более 10% от номинального количества ЛС, второй этап - высвобождение в искусственный кишечный сок (имитация среды тонкого кишечника), за 30 минут в среду с рН 6.8 должно высвобождаться не менее 80% от номинального количества ЛС). Суспензии ЛС первого класса БКС трудно себе представить из-за высокой растворимости ЛС.

**ВТОРОЙ КЛАСС БКС (Высокая проницаемость и низкая растворимость).**

За счёт низкой растворимости ЛС 2 класса БКС часто выпускаются в виде суспензий.

По мнению авторов, в соответствии с рекомендуемыми условиями проведения испытаний БКС в отношении растворения, ЛС второго класса можно разбить на подклассы:

2А. Плохо растворимы во всех трех средах. Как правило, это соединения, не ионизирующиеся в жидкостях ЖКТ.

2В. Хорошо растворимы в искусственном желудочном соке без энзимов, плохо растворимы во всех остальных средах. Как правило, это органические основания.

2С. Хорошо растворимы в искусственном кишечном соке без энзимов, плохо растворимы во всех остальных средах. Как правило, это органические кислоты.

Предположить хорошую растворимость в буфере с рН 4.5 и плохую растворимость в средах с рН 1 или рН 6.8 трудно.

Рассмотрим, что может происходить с ЛС в твёрдой фазе при контакте с ротовой полостью и пищеводом:

Подклассы 2А и 2В: из-за малой растворимости ЛС не происходит негативного воздействия и значимой абсорбции. Однако, в случае если проницаемость для такого соединения очень высока, как например, для нимесулида (2А), для которого проницаемость превосходит нижнее значение для высокой проницаемости более, чем в 5 раз [20, см. стр. 64], то следует проводить сравнительные испытания растворения для тестируемого препарата и надежного референтного препарата. Кроме того, для таких препаратов должно проводиться детальное исследование в рамках теста «Растворение» в условиях с достаточно высокой дискриминирующей силой и это должно быть сравнительное испытание с надежным референтным препаратом.

Подкласс 2С: должны формироваться в виде таблеток с пленочным покрытием или капсул. Появление суспензий таких ЛС маловероятно. Подходы к препаратам с ЛС подкласса 2С должны быть аналогичны подходам к препаратам с ЛС класса I.

**ТРЕТИЙ КЛАСС БКС.** Препараты третьего класса (высокая растворимость, низкая проницаемость) при контроле качества на рынке аналогичны препаратам первого класса. Однако, опасность абсорбции ЛС в нежелательных участках ЖКТ для них не велика, поэтому нормирование максимальной скорости высвобождения для них при низких рН не столь актуально, как для препаратов второго класса БКС.

**ЧЕТВЕРТЫЙ КЛАСС БКС.** Препараты четвертого класса (низкая растворимость, низкая проницаемость) при контроле качества на рынке аналогичны препаратам второго класса с тем исключением, что для них нет опасности абсорбции в неположенных участках ЖКТ, поэтому для них необходимо контролировать только один, но чрезвычайно важный аспект, а именно нормирование минимально возможной скорости растворения. При этом, следует контролировать кумулятивное растворение в искусственных желудочном и кишечном соке.

### Выводы

В настоящее время появилась необходимость использовать БКС для оптимизации контроля качества твердых оральных лекарственных препаратов на рынке Украины. Рассмотрены и описаны потенциальные возможности использования БКС для данной оптимизации, что позволит более эффективно и ресурсосберегающе обнаружить лекарственные пре-

параты, которые могут иметь потенциальные проблемы с биодоступностью/биоэквивалентностью. Обсуждены возможные пути такой оптимизации. Данная концепция позволит направить ресурсы контролирующих органов на выявление «проблемных» групп лекарственных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Löbenberg R., Amidon G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000. Vol. 50 (1). P. 3-12.
2. General Notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based Biowaiver Applications. WHO Guidance Document (22 March 2019). URL : [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/35%20Biowaiver%20general\\_March2019.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/35%20Biowaiver%20general_March2019.pdf).
3. Yohey Kawabata, Koichi Wada, Manabu Nakatani, Shizuo Yamada, Satomi Onoue. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011. Vol. 420 (1). P. 1– 10.
4. Solubility, Delivery and ADME Problems of Drugs and Drug Candidates. Edited by K. Tihanyi and M. Vastag. Bentam e-books, 2018. 232 p. DOI: [10.2174/97816080512051110101](https://doi.org/10.2174/97816080512051110101).
5. Avdeef A. Absorption and Drug Development, Second Edition. John Wiley & Sons, Inc. : 2012. 698 p. DOI:10.1002/9781118286067.
6. Biopharmaceutical Classification System and Formulation Development. Technical Brief. 2011. Vol. 9. URL : [https://www.particlesciences.com/docs/technical\\_briefs/TB\\_2011\\_9.pdf](https://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2011_9.pdf).
7. Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers. M9 ICH Consensus Guideline. URL : [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M9/M9EWG\\_DraftGuideline\\_Step2\\_2018\\_0606.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M9/M9EWG_DraftGuideline_Step2_2018_0606.pdf).
8. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. <http://dls.gov.ua>.
9. Государственная научно-исследовательская лаборатория контроля качества лекарственных средств. URL : <http://www.druglab.kiev.ua/site/lab.nsf/all/index?opendocument>.
10. Rana A., Kumar S. Manufacturing Defects of Tablets – A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2013. Vol. 3(6). P. 200-206. URL : <http://jddtonline.info/index.php/jddt>.
11. Pharmaceutical Dosage Forms: TABLETS, Third Edition. Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties. Ed. by Augsburger L.L. & Hoag S.W. Informa Healthcare USA, Inc, 2008. 311 p.
12. Singh S., Rama Rao K.V., Venugopal K., Manikandan R. Alteration in Dissolution Characteristics of Gelatin-Containing Formulations. A Review of the Problem, Test Methods, and Solutions. *Pharmaceutical Technology*. 2002. April. P. 36-58.
13. Державна Фармакопея України. URL : <http://sphu.org/viddil-dfu/dfu-2-0>.
14. United State Pharmacopoeia & National Formulary. URL : <https://www.uspnf.com>.
15. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). URL : <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>.
16. British Pharmacopoeia. URL : <https://www.pharmacopoeia.com>.
17. Japanese Pharmacopoeia. URL : <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>.
18. Kappelle W.F., Siersema P.D., Bogte A., Vleggaar F.P. Challenges in oral drug delivery in patients with esophageal dysphagia. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016. Vol. 13(5). P. 645-658. doi: 10.1517/17425247.2016.1142971.
19. Mounica P., Pavani S., Mounica Rani P. A review on recent advances in enteric coating and enteric polymers. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2018. Vol. 7, Iss. 2. P. 475-495. DOI: 10.20959/wjpr20182-10795
20. Nimesulide – Actions and Uses. Ed. by Rainsford K.D. Basel : Birkhäuser Verlag, 2005. 433 p.

## REFERENCES

1. Löbenberg R. and Amidon G.L. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000 ; 50 (1) : 3-12.
2. General Notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-Based Biowaiver Applications. WHO Guidance Document (22 March 2019). URL : [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/35%20Biowaiver%20general\\_March2019.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/35%20Biowaiver%20general_March2019.pdf).
3. Yohey Kawabata, Koichi Wada, Manabu Nakatani, Shizuo Yamada and Satomi Onoue. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011 ; 420 (1) : 1– 10.
4. Tihanyi K. and Vastag M. (eds.). Solubility, Delivery and ADME Problems of Drugs and Drug Candidates. Bentam e-books; 2018 : 232 p. DOI: [10.2174/97816080512051110101](https://doi.org/10.2174/97816080512051110101).
5. Avdeef A. Absorption and Drug Development, Second Edition. John Wiley & Sons, Inc. ; 2012 : 698 p. DOI:10.1002/9781118286067.
6. Biopharmaceutical Classification System and Formulation Development. Technical Brief. 2011 ; 9. URL : [https://www.particlesciences.com/docs/technical\\_briefs/TB\\_2011\\_9.pdf](https://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2011_9.pdf).
7. Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers. M9 ICH Consensus Guideline. URL : [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M9/M9EWG\\_DraftGuideline\\_Step2\\_2018\\_0606.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M9/M9EWG_DraftGuideline_Step2_2018_0606.pdf).
8. Derzhavna sluzhba Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotykamy [State Service of Ukraine for Drugs and Drug Control]. URL : <http://dls.gov.ua> (in Ukrainian).
9. Gosudarstvennaya nauchno-issledovatel'skaya laboratoriya kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv [State Scientific Research Laboratory for Quality Control of Medicines]. URL : <http://www.druglab.kiev.ua/site/lab.nsf/all/index?opendocument>.
10. Rana A. and Kumar S. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2013 ; 3 (6) : 200-206. URL : <http://jddtonline.info/index.php/jddt>.
11. Augsburger L.L. and Hoag S.W. (eds.). Pharmaceutical Dosage Forms: TABLETS, Third Edition. Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties. Informa Healthcare USA, Inc.; 2008 : 311 p.
12. Singh S., Rama Rao K.V., Venugopal K. and Manikandan R. *Pharmaceutical Technology*. 2002 ; April : 36-58.
13. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]. URL : <http://sphu.org/viddil-dfu/dfu-2-0>. (in Ukrainian).
14. United State Pharmacopoeia & National Formulary. URL : <https://www.uspnf.com>.
15. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). URL : <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>.
16. British Pharmacopoeia. URL : <https://www.pharmacopoeia.com>.
17. Japanese Pharmacopoeia. URL : <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>.
18. Kappelle W.F., Siersema P.D., Bogte A. and Vleggaar F.P. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016 ; 13 (5) : 645-658. doi: 10.1517/17425247.2016.1142971.
19. Mounica P., Pavani S. and Mounica Rani P. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2018 ; 7 (2) : 475-495. DOI: 10.20959/wjpr20182-10795
20. Rainsford K.D. (Ed.). Nimesulide – Actions and Uses. Basel : Birkhäuser Verlag ; 2005 : 433 p.