



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **141291** (13) **U**  
(51) МПК (2020.01)  
**G01N 1/00**  
**G01N 21/00**

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2019 11277</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>19.11.2019</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.03.2020</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.03.2020, Бюл.№ 6</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Левін Михайло Григорович (UA), Ніколаєва Яна Юріївна (UA), Кузнецова Олена Михайлівна (UA), Леоненко Галина Петрівна (UA), Кокосва Юлія Володимирівна (UA), Останіна Наталя Вадимівна (UA), Гуменюк Олексій Арнольдович (UA), Дорошенко Олена Миколаївна (UA), Леоненко Павло Вікторович (UA), Білозір Антон Ігорович (UA), Биков Сергій Михайлович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я ІМ. О.М. МАРЗЄЄВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Попудренка, буд. 50, м. Київ, 02094 (UA), НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА, вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, 04112 (UA)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Лісна Тетяна Леонідівна, реєстр. №286</b></p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**(54) СПОСІБ ЕКСПРЕС-ВІЯВЛЕННЯ ВІДМІННОСТЕЙ В БІОДОСТУПНОСТІ ГЕНЕРИЧНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ, ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ФАРМАКОЛОГІЇ І СТОМАТОЛОГІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПРЕВЕНЦІЇ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЇХ ПРИЗНАЧЕННІ**

**(57) Реферат:**

Спосіб експрес-виявлення відмінностей в біодоступності генеричних протизапальних знеболювальних препаратів у фармакології і стоматології для прогнозу ефективності та превенції ускладнень при їх призначенні, в якому здійснюють пробопідготовку. Вона включає отримання сухої лікарської субстанції (ЛС) та твердофазної дисперсії ЛС шляхом послідовних розведень, осаджувань, декантувань надосадових рідин з наступним висушуванням, подрібненням і змішуванням з порошком калію броміду тонкодисперсного досліджуваної речовини для формування диска та проведення ІЧ-спектрометрії ІЧ-спектрометром з аналізом отриманих даних і наступною ідентифікацією ЛС, отриманням інформації щодо її будови. Ідентифікацію субстанцій здійснюють співставленням спектрів досліджуваних речовин та ІЧ-спектра фармакопейного стандартного зразка. Додатково здійснюють процедуру оптичної мікроскопії як етап кінцевої аналітичної операції з попередньою підготовкою дисперсії твердих речовин у рідинах - суспензії для оцінки розподілення частинок великого розміру - від 30 мкм.

**UA 141291 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до фармакології і стоматології, і може бути використана при виявленні відмінностей в біодоступності генеричних протизапальних знеболювальних препаратів для прогнозу ефективності та превенції ускладнень при їх призначенні.

5 Відомо, що біодоступність лікарського препарату, який містить лікарську субстанцію у вигляді твердої речовини, залежить значною мірою від розподілу частинок лікарської субстанції за розмірами. Прикладами таких препаратів є: таблетки, капсули, суспензії для перорального застосування, суспензії для парентерального застосування та інші. Лікарські засоби за критерієм інноваційності поділяють на дві категорії: 1 - інноваційні (оригінальні); 2 - генеричні (відтворені) [Тищенко А.Н. Лікарський засіб як ключовий елемент фармацевтичного ринку /А.Н. Тищенко, А.В. Доровський //Моделювання регіональної економіки. - 2013. - № 1. - С. 173-188].

10 Інноваційні препарати - це лікарські засоби, при розробці яких було здійснено повний цикл доклінічних і клінічних випробувань, а також здійснено патентний захист оригінальної формули активного компонента [Вороніна І.С. Правова характеристика інноваційних лікарських засобів /І.С. Вороніна //Право та інновації. - 2015. - № 2. - С. 49-54. Штриголь С.Ю. Оригінальні та генеричні препарати. /С.Ю. Штриголь, О.В. Товчига //Раціональна фармакотерапія. - 2012. - № 4 (25). - С. 15-18].

15 Генеричні - це лікарські засоби з доведеною фармацевтичною, біологічною та терапевтичною еквівалентністю згідно з оригінальним препаратом. Зазвичай, генеричні препарати створюються після завершення дії терміну патенту інноваційного [Тищенко А.Н. Лікарський засіб як ключовий елемент фармацевтичного ринку А. Н. Тищенко, А.В. Доровський //Моделювання регіональної економіки. - 2013. - № 1. - С. 173-188. Вороніна І.С. Правова характеристика інноваційних лікарських засобів /І.С. Вороніна //Право та інновації. - 2015. - № 2. - С. 49-54].

20 За визначенням Федерального управління США з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами генеричний препарат співпадає у дозі активного компонента, силі дії, способі застосування, якості, показаннях до застосування та зовнішніх характеристиках і може бути взаємозамінним з оригінальним препаратом [Вороніна І.С. Правова характеристика інноваційних лікарських засобів /І.С. Вороніна //Право та інновації. - 2015. - № 2. - С. 49-54].

25 Розробка інноваційного та генеричного препаратів і отримання ринкової ліцензії для реалізації даних лікарських засобів (ЛЗ) відрізняються докорінно. Так, для інноваційного препарату (як правило, сполученого з новою лікарською субстанцією) проводиться максимально повне дослідження фізико-хімічних та інших властивостей лікарської субстанції (ЛС) і максимально повне дослідження властивостей лікарського препарату (ЛП). Зокрема, проводиться детальне доклінічне (в основному на ЛС дослідження, що включає виявлення та синтез активних речовин із заданою біологічною активністю, біологічний скринінг і фармакологічне тестування. Надалі відбувається проведення клінічного випробування (здебільшого на ЛП) для встановлення терапевтичного профілю препарату, що включає: експериментальні дослідження на тваринах, клінічні дослідження з пацієнтами за їхньою добровільною згодою з метою визначення рівня безпеки, вибору оптимальних доз і виявлення побічних ефектів для оцінки та підтвердження ефективності препарату. Клінічні випробування проводяться у декілька фаз, в яких беруть участь 20-100, декілька сотень і від декілька сотень до декілька тисяч здорових волонтерів відповідно. Після проведених досліджень та отриманих позитивних результатів інноваційний препарат повинен бути схвалений регуляторними органами з отриманням дозволу на виробництво та представлений до патентного захисту [Тищенко А.Н. Лікарський засіб як ключовий елемент фармацевтичного ринку /А.Н. Тищенко, А.В. Доровський //Моделювання регіональної економіки. - 2013. - № 1. - С. 173-188].

30 Звичайно розробка інноваційного препарату - це довготривалий та вартісний процес із залученням багатьох висококваліфікованих спеціалістів, і він може продовжуватися протягом 10-15 років і супроводжуватись багатомільйонними інвестиціями [Тищенко А.Н. Лікарський засіб як ключовий елемент фармацевтичного ринку /А.Н. Тищенко, А.В. Доровський //Моделювання регіональної економіки. - 2013. - № 1. - С. 173-188].

35 Враховуючи отримані поглиблені дані з комплексних досліджень інноваційного ЛП та високу матеріальну відповідальність, можна припускати, що всі серії інноваційного препарату, що виробляються та надходять на ринок, є терапевтично еквівалентними згідно з тією серією, для якої проводилося доклінічне, клінічне випробування і був встановлений терапевтичний і токсикологічний профілі.

40 Для розробки генеричного препарату потрібно здійснити певний мінімальний набір досліджень як для ЛС, так і для ЛП. Це є важливою відмінністю, адже при проведенні досліджень генеричного препарату достатньо клінічних випробувань на невеликій групі

здорових добровольців (20-100 осіб) на відміну від інноваційного, що вимагає комплексного дослідження із залученням тисячі добровольців. І хоча виробництво як генеричних, так і оригінальних лікарських засобів повинні відповідати вимогам GMP ("Good Manufacturing Practice", "Належної виробничої практики", що контролює відповідність процесу виробництва ЛЗ з міжнародними фармакологічними протоколами, для забезпечення фармацевтичної, біологічної та терапевтичної еквівалентності згідно з оригіналом, часто це ігнорується виробниками препаратів генеричного походження. Різниця генеричного препарату полягає ще й у фінансових затратах на розробку, адже з метою здешевлення ЛП виробники інколи не проводять клінічні дослідження, порівняльні дослідження з оригіналом, нехтують вивченням безпечності препарату, проводять реалізацію ЛП без патентного захисту [Тищенко А.Н. Лікарський засіб як ключовий елемент фармацевтичного ринку /А.Н. Тищенко, А.В. Доровський //Моделювання регіональної економіки. - 2013. - № 1. - С. 173-188].

Такий підхід дозволяє знизити вартість розробки генеричного препарату, яка становитиме від десятків тисяч до декількох мільйонів доларів США. Як наслідок, на фармакологічному ринку з'являється велика кількість нових генеричних препаратів. Проте з урахуванням неповних знань і невисокої матеріальної відповідальності для генеричного препарату деякі серії ЛП на ринку можуть значно відрізнятись від біосерії, яку досліджували та для якої була встановлена біологічна еквівалентність з конкретною серією інноваційного препарату. Відмінність складу та структури ЛС (неоднакова кристалічна форма, домішки), складу допоміжних речовин спричинюють відсутність біоеквівалентності ЛП [Штриголь С.Ю. Оригінальні та генеричні препарати. /С.Ю. Штриголь, О.В. Товчига //Рациональна фармакотерапія. - 2012. - № 4 (25). - С. 15-18].

Таким чином, втрата біоеквівалентності з інноваційним препаратом і відповідно терапевтичної еквівалентності генеричного ЛП спричиняє прояв недостатньої фармакологічної активності, клінічного ефекту та профілю безпеки [Штриголь С.Ю. Оригінальні та генеричні препарати. /С.Ю. Штриголь, О.В. Товчига //Рациональна фармакотерапія. - 2012. - № 4 (25). - С. 15-18].

На сьогодні фармакологічний ринок стрімко прогресує. Динаміка свідчить про потужний розвиток галузі генеричних препаратів, як таких, що є більш доступними, конкурентно спроможними та привабливими у цій категорії для споживачів, на відміну від інноваційних [Мех О.А. Відтворена інноваційна фармацевтична продукція: причини, наслідки та перспективи /О.А. Мех //Економіка пром-сті. - 2007. - № 1. - С. 97-104].

Доля генеричних препаратів становить близько 80-95 % від усіх ЛЗ в Україні [Доровской А.В. Состояние и перспективы развития фармацевтического рынка Украины /А.В. Доровской //Проблеми економіки. - 2014. - № 3. - С. 71-80].

Отже, постає актуальне питання щодо вибору оптимального ЛП та необхідності розробки простої методики, яка не вимагає унікального обладнання і може бути швидко виконана, для виявлення аномальних серій препаратів на ринку або перед застосування пацієнтам з метою превенції болю та запалення.

На сьогодні сучасним напрямком виявлення потенційної різниці у біодоступності інноваційного та генеричного препаратів є випробування "Розчинення", що включений у Державну фармакопею України та у фармакопеї провідних країн світу (Європейську фармакопею, фармакопею США, Японії тощо) [Державна Фармакопея України: в 3 т. /Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. - Т. 1. - 1128 с. ISBN 978-966-97390-0-1].

За допомогою даного дослідження можна встановити швидкість розчинення препарату та співставити її зі швидкістю абсорбції ЛП у шлунково-кишковому тракті. Таким чином, моделювання абсорбції препарату відбувається на основі даних, отриманих про швидкість розчинення у різних середовищах. Тест "Розчинність" дозволяє оцінити біоеквівалентність і спрогнозувати біодоступність ЛП in vivo. Для його проведення необхідно обрати відповідний прилад, середовище, швидкість потоку розчину, умови спостереження, а також метод кінцевої аналітичної операції. Це вимагає ретельного підходу до обґрунтування кожного з етапів та його деталей для забезпечення достовірності отриманих даних [Державна Фармакопея України: в 3 т. /Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. - Т. 1. - 1128 с. ISBN 978-966-97390-0-1].

Суттєві недоліки тесту "Розчинення" полягають у тому, що дана методика вимагає досвідченого та навченого персоналу, адже недотримання вимог проведення дослідження можуть призвести до похибок в отриманих результатах і до негативних наслідків. Також даний

спосіб випробування передбачає проведення самого етапу дослідження та етапу кінцевої аналітичної операції з використанням спеціального дороговартісного обладнання (наприклад, високоефективної рідинної хроматографії або спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянках спектру), що, в свою чергу, обмежує його широке використання у повсякденній практиці для аналізу еквівалентності генеричного препарату з інноваційним.

Іншим відомим способом для виявлення різниці в біодоступності генеричних та інноваційних препаратів є біолейвер. Це процедура встановлення еквівалентності генеричного та інноваційного ЛП базується на біофармацевтичній системі класифікації (БСК) з проведенням порівняльних досліджень *in vitro* з метою реєстрації генеричного ЛП без організації досліджень *in vivo*. Процедура біолейвер, що узгоджена документами, законодавством України, ВООЗ, FDA та ЕМА. БСК, розподіляє діючі речовини за властивістю їх розчинності та ступенем абсорбції і проникнення через біологічні мембрани. Таким чином сформовані 4 класи речовин:

клас I - висока розчинність, висока проникність;

клас II - низька розчинність, висока проникність;

клас III - висока розчинність, низька проникність;

клас IV - низька розчинність, низька проникність [Гуреєва С.М. Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів /С.М. Гуреєва, О.С. Альбедхані, Т.А. Грошовий //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2015. - № 3. - С. 38-43. Наказ Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс] //№ 460 від 23 липня 2015 р. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>].

Оцінивши ступінь розчинності, її швидкість, ступінь проникності та склад діючої речовини, порівнявши кінетику препаратів, визначивши клас речовини за БСК, можна зробити висновок щодо біоеквівалентності генеричного препарату з інноваційним [Гуреєва С.М. Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів /С.М. Гуреєва, О.С. Альбедхані, Т.А. Грошовий //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2015. - № 3. - С. 38-43].

Проте дана методика характеризується рядом недоліків. Вона має обмежені показання і може бути застосована лише до високо розчинних діючих речовин, тобто речовин, що належать до I, III класу БСК. Не використовується дана процедура для речовин вузького терапевтичного індексу та критичного застосування, для сублінгвальних, букальних ЛП і препаратів, що диспергуються у порожнині рота [Наказ Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс] //№ 460 від 23 липня 2015 р. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>].

Найближчим аналогом до способу, що заявляється, є спосіб спектрофотометрії в інфрачервоному спектрі [Державна Фармакопея України: в 3 т. /Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. - Т. 1. - 1128 с. ISBN 978-966-97390-0-1].

Дана методика ґрунтується на взаємодії інфрачервоного (ІЧ) випромінювання з речовиною з подальшим визначенням функціональних груп, адже для кожної з груп речовин є характерні смуги поглинання ІЧ-спектрів. Для аналізу твердих ЛЗ можна підготувати зразки за методом твердофазної дисперсії, дисперсії твердих речовин у рідинах та твердої речовини в розчині. Для методики твердофазної дисперсії субстанції, що випробовується, спочатку здійснюють отримання сухої лікарської субстанції шляхом послідовних розведень, осаджувань, декантувань надосадових рідин з наступним висушуванням. Потім подрібнюють і змішують з порошком калію бромиду тонкодисперсного досліджувану речовину. Далі проводять формування диску та здійснення ІЧ-спектрометрії ІЧ-спектрометром з наступним аналізом отриманих даних для ідентифікації субстанції і отримання інформації щодо її будови. Ідентифікацію субстанцій здійснюють співставленням спектрів досліджуваних речовин та ІЧ-спектру фармакопейного стандартного зразка. Таким чином можна провести аналіз еквівалентності генеричного препарату інноваційному.

Проте недоліками даної методики є те, що недотримання умов пробопідготовки та нераціонально підібрані тиск і розчинник для досліджуваної субстанції можуть вплинути на її кристалічну форму, що в подальшому призведе до значних похибок у результатах дослідження, і, як наслідок, неадекватній оцінці розподілу частинок по розмірах і формах, та до хибного встановлення біоеквівалентності генеричного препарату інноваційному.

Отже, наведені технічні рішення неможливо використовувати з метою проведення швидкого виявлення аномальних препаратів, що містять лікарську субстанцію у вигляді твердої речовини, та виявлення різниці в біоеквівалентності генеричного препарату з інноваційним.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу експрес-виявлення відмінностей в біодоступності генеричних протизапальних, знеболювальних препаратів у фармакології і стоматології для прогнозу ефективності та превенції ускладнень при їх призначенні, який би дозволив скоротити терміни і фінансові затрати на науково-технологічні процеси без втрати достовірності отриманих результатів дослідження для виявлення аномальних серій генеричних і добору найефективніших та найбезпечніших препаратів.

Поставлену задачу вирішують тим, що у способі експрес-виявлення відмінностей в біодоступності генеричних протизапальних знеболювальних препаратів у фармакології і стоматології для прогнозу ефективності та превенції ускладнень при їх призначенні, здійснюють пробопідготовку, що включає отримання сухої лікарської субстанції та твердофазної дисперсії ЛС шляхом послідовних розведень, осаджувань, декантувань надосадових рідин з наступним висушуванням, подрібненням і змішуванням з порошком калію броміду тонкодисперсного досліджуваної речовини для формування диску та проведення ІЧ-спектрометрії ІЧ-спектрометром з аналізом отриманих даних і наступною ідентифікацією ЛС, отриманням інформації щодо її будови, причому ідентифікацію субстанцій здійснюють співставленням спектрів досліджуваних речовин та ІЧ-спектру фармакопейного стандартного зразка, згідно з корисною моделлю, після проведення пробопідготовки твердофазної дисперсії лікарської субстанції зі збереженням фракцій частинок великого розміру та здійснення ІЧ-спектрометрії для встановлення ідентичності ІЧ-спектрів досліджуваних препаратів додатково здійснюють процедуру оптичної мікроскопії як етап кінцевої аналітичної операції з попередньою підготовкою дисперсії твердих речовин у рідинах - суспензії для оцінки розподілення частинок великого розміру - від 30 мкм.

Під час процедури оптичної мікроскопії проводять фотографування і збереження фото у форматі JPEG для обробки у CAD/CAE-програмному забезпеченні, далі визначають форму та розміри кристалів, вимірюючи їх довжину і ширину, з подальшим експортуванням отриманих числових значень в електронну таблицю, при цьому як умовний розмір кристала обирають

довжину діагоналі  $D$  прямокутника зі сторонами  $L_1, L_2$ ,  $D = \sqrt{L_1^2 + L_2^2}$ , що фіксують в електронних таблицях з наступним порівнянням за розмірами та встановленням відмінностей у кількості кристалів для різних діапазонів діагоналей  $D$  і відповідно до цього визначають відмінності у біодоступності генеричного та інноваційного препаратів.

Спосіб, що заявляється, є швидким та ефективним при виявленні аномальних ЛС, гранул для приготування суспензій після виділення лікарської субстанції без значимих змін розподілу часток за розмірами, ін'єкційних препаратів, що містять суспензію ЛС (депо-препарати), та встановлення різниці в біодоступності генеричного препарату з інноваційним без застосування унікального вартісного обладнання та спеціально навченого персоналу.

Спосіб дає економічний ефект - зниження вартості досліджень і зменшення витрат на лікування ускладнень від застосування не біоеквівалентних генеричних препаратів.

Крім цього, спосіб дозволяє отримати значні переваги у часі, який потрібно затратити від початку дослідження до моменту отримання висновку про біоеквівалентність генеричного препарату інноваційному.

Спосіб експрес-виявлення відмінностей в біодоступності інноваційного та генеричного препарату дозволить здійснити прогноз ефективності та превенції ускладнень при призначенні протизапальних і знеболюючих препаратів у фармакологічній та стоматологічній практиці.

Спосіб, що заявляється, для дослідження відмінностей генеричного та інноваційного препаратів при проведенні оптичної мікроскопії та аналітичного підсумування даних та відсутності вирогідних відмінностей у фракціях великого розміру, не потребує додаткових дороговартісних досліджень у дрібних фракціях генеричного та інноваційного препаратів.

Етап експортування отриманих числових значень в електронну таблицю з наступним порівнянням за розмірами та встановленням відмінностей у кількості кристалів для різних

діапазонів діагоналей ( $D$ ) дозволяє провести аналіз відмінностей у біодоступності інноваційного та генеричного препаратів, здійснити прогнозування ефективності і превенції ускладнень при призначенні протизапальних і знеболюючих препаратів у фармакології та стоматологічній практиці.

Корисна модель пояснюється прикладом реалізації способу.

Дослідження для виявлення відмінностей в біодоступності інноваційного та генеричного препаратів типу "Німесулід" і відмінностей у розподілі частинок ЛС за розмірами з метою прогнозування ефективності і превенції ускладнень при призначенні препарату типу "Німесулід" в медичній і стоматологічній практиці.

Для дослідження вибирали: інноваційний препарат - "Німесулід" виробництва фірми А, генеричні препарати: "Німесулід" виробництва фірми В, "Німесулід" виробництва фірми С, "Німесулід" виробництва фірми D (гранули для приготування суспензії "Німесулід" 100 мг).

5 Потім вміст пакетів кожного з продуктів поміщали в циліндричну посудину місткістю 500 мл, додавали 500 мл води, закривають посудину, інтенсивно перемішували протягом 5 хвилин, залишали на 3 доби в темному місці. Далі акуратно зливали надосадову рідину до залишкового об'єму 10 мл, до отриманого осаду додавали 500 мл води, закривали посудину та інтенсивно перемішували протягом 5 хвилин, залишали на 3 доби в темному місці. Надосадову рідину акуратно декантували до залишкового об'єму 10 мл, рідину з осадом переміщували у відповідний флакон малого об'єму та залишали відстоятися до отримання чітко розділеного осаду і практично прозорої рідини, яку акуратно декантували. Осад у флаконі сушили у вакуум-сушильній шафі при температурі 60 °С і залишковому тиску 0,1 Бар протягом 2 годин. Потім визначали масу отриманого сухого залишку для кожного з продуктів - у середньому 4,5 г.

15 Знімали ІЧ-спектри кожного із сухих залишків і спектр фармакопейного стандартного зразка "Німесулід". Якшо отримані спектри були практично ідентичні, то це свідчило про те, що сухі залишки майже повністю склалися з "Німесулідом". Коефіцієнти збігу зі стандартом вираховували у відсотках і порівнювали їх з бібліотечним стандартом. Таким чином, у результаті вищеописаної процедури отримували зразки чистої ЛС "Німесулід" зі збереженням фракції частинок великого розміру, що і потрібно для реалізації способу.

20 У наступному етапі дослідження проводили кількісну оптичну мікроскопію (як кінцеву аналітичну операцію), що була побудована на основі загальної статті Американської Фармакопеї [Optical Microscopy //USP, United States Pharmacopoeia /2011. - Vol. 30(6). - P. 2212. USP34-NF29].

25 Процедура приготування препарату для мікроскопії є наступною: на аналітичні ваги встановлювали предметне скло 25,4 × 76,2 мм товщиною 1,0-1,2 мм, скло тарували і за допомогою шпателя акуратно вносили сухий залишок, цільова маса - визначена на попередньому етапі (4,5 мг), потім за допомогою шприца додавали імерсійну олію. Цільова маса доданої імерсійної олії становила 70 мг.

30 Далі під мікроскопом за допомогою тонкої голки препарати ретельно перемішували, так щоб зруйнувати друзи кристалів німесулідом, тому що з метою оптичної кількісної мікроскопії проводилося спостереження окремих кристалів. На предметне скло з препаратом і імерсійною олією встановлювали друге предметне скло. Під дією ваги скла препарат з імерсійною олією розподілявся на всю площу предметного скла. Мікроскопію виконували оптичним цифровим мікроскопом з цифровою камерою. Всю площу проби розглядали на наявність кристалів, що перевищують 30 мкм. Усі кристали фотографували та зберігали у форматі JPEG з подальшим аналізом у CAD/CAE-програмному забезпеченні.

35 Усі отримані фотографії обробляли з визначенням розмірів аналізом у CAD/CAE-програмному забезпеченні. Далі визначали форму та розміри, вимірюючи довжину і ширину кристалів з подальшим експортуванням отриманих числових значень в електронну таблицю. Як

40 умовний розмір кристала вибирали довжину діагоналі  $(D)$  прямокутника (в площинному уявленні) зі сторонами  $L_1, L_2$ ,  $D = \sqrt{L_1^2 + L_2^2}$   $D = \sqrt{L_1^2 + L_2^2}$ , що вносили до електронних таблиць з наступним порівнянням за розмірами та встановленням відмінностей у кількості кристалів для різних діапазонів діагоналей  $(D)$  і відповідно до цього визначали відмінності у біодоступності генеричного та інноваційного препаратів.

45 Всі чотири препарати відрізнялися один від одного вмістом кристалів розміром більше 30 мкм. Дані препарати "Німесулід", гранули для приготування суспензії розділяли на дві групи за результатами дослідження:

1. "Німесулід" виробництва фірми А (інноваційний препарат) і "Німесулід" виробництва фірми В (генеричний препарат) згідно з даними розподілу великих кристалів біологічно еквівалентні один одному.

2. "Німесулід" виробництва фірми С (генеричний) і "Німесулід" виробництва фірми D (генеричний) за результатами дослідження мали відмінності у біодоступності, тому що діапазон діагоналей кристалів відрізнялися.

55 Виконання способу, що заявляється, не вимагає унікального обладнання і спосіб може бути швидко виконаний.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб експрес-виявлення відмінностей в біодоступності генеричних протизапальних знеболювальних препаратів у фармакології і стоматології для прогнозу ефективності та превенції ускладнень при їх призначенні, в якому здійснюють пробопідготовку, що включає отримання сухої лікарської субстанції (ЛС) та твердофазної дисперсії ЛС шляхом послідовних розведень, осаджувань, декантувань надосадових рідин з наступним висушуванням, подрібненням і змішуванням з порошком калію броміду тонкодисперсного досліджуваної речовини для формування диска та проведення ІЧ-спектрометрії ІЧ-спектрометром з аналізом отриманих даних і наступною ідентифікацією ЛС, отриманням інформації щодо її будови, причому ідентифікацію субстанцій здійснюють співставленням спектрів досліджуваних речовин та ІЧ-спектра фармакопейного стандартного зразка, який **відрізняється** тим, що після проведення пробопідготовки твердофазної дисперсії лікарської субстанції зі збереженням фракцій частинок великого розміру та здійснення ІЧ-спектрометрії для встановлення ідентичності ІЧ-спектрів досліджуваних препаратів, додатково здійснюють процедуру оптичної мікроскопії як етап кінцевої аналітичної операції з попередньою підготовкою дисперсії твердих речовин у рідинах - суспензії для оцінки розподілення частинок великого розміру - від 30 мкм.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що під час процедури оптичної мікроскопії проводять фотографування і збереження фото у форматі JPEG для обробки у CAD/CAE-програмному забезпеченні, далі визначають форму та розміри кристалів, вимірюючи їх довжину і ширину, з подальшим експортуванням отриманих числових значень в електронну таблицю, при цьому як умовний розмір кристала вибирають довжину діагоналі  $D$  прямокутника зі сторонами  $L_1, L_2$ ,
- $$D = \sqrt{L_1^2 + L_2^2},$$
- що фіксують в електронних таблицях з наступним порівнянням за розмірами та встановленням відмінностей у кількості кристалів для різних діапазонів діагоналей  $D$  і відповідно до цього визначають відмінності у біодоступності генеричного та інноваційного препаратів.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601