

## КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПОДІБНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Кондратов С.О., Савяк Р.П., \*Сухіна Г.М.

Інститут хімічних технологій СНУ ім. В.Даля, kondratov@rune.lg.ua

\*НВФ «Мікрохім»

При атестації та постановці на виробництво ліків необхідна процедура – встановлення подібності за тестом „розчинність” референтному зразку (стандартному препарату). Тест проводиться в умовах, що імітують діяльність шлунку і полягає в одержанні та порівнянні кривих розчинення таблеток генеричного та референтного препаратів. Але статистика подібності вивчена недостатньо, тому для порівняння використовують емпіричні методи, які не завжди обґрунтовані. Мета цієї роботи – вивчення статистики подібності шляхом комп'ютерного моделювання.

У контексті задачі подібність кривих розчинення полягає у встановленні їх однорідності, або наявності зсуву однорідних кривих у межах, що дозволені нормативними документами. Вважаючи, що реальний розподіл розчинності відрізняється від нормального, за міру однорідності використана непараметрична рангова статистика Лемана-Розенблатта [1] для перевірки однорідності двох вибірок:  $x_1, x_2, \dots, x_{m_1}$  обсягом  $m_1$  і  $y_1, y_2, \dots, y_{m_2}$  обсягом  $m_2$  ( $x'_1 < x'_2 < \dots < x'_{m_1}$  і  $y'_1 < y'_2 < \dots < y'_{m_2}$  - відповідні варіаційні ряди):

$$A = \frac{1}{m_1 m_2 (m_1 + m_2)} \left[ m_1 \sum_{i=1}^{m_1} (r_i - i)^2 + m_2 \sum_{j=1}^{m_2} (s_j - j)^2 \right] - \frac{4m_1 m_2 - 1}{6(m_1 + m_2)}, \quad (1)$$

де  $r_i$  - ранг  $x'_i$ ;  $s_j$  - ранг  $y'_j$  в загальному варіаційному ряді, що побудований по об'єднаній вибірці. При  $m_1 = m_2 = m$  вираз приймає вид:

$$A = \frac{1}{2m^2} \left[ \sum_{i=1}^m (r_i - i)^2 + \sum_{j=1}^m (s_j - j)^2 \right] - \frac{4m^2 - 1}{12m} \quad (2)$$

Оскільки у нашій задачі необхідно порівнювати декілька вибірок, запропоновано модифікований критерій Лемана-Розенблатта:

$$AS = \frac{1}{n} \cdot \sum_{k=1}^n A(t_k) \quad (3)$$

де  $A(t_k)$  – величина критерію (2) за даними з розчинності  $m$  зразків за період часу  $t_k$  ( $k = 1, 2, \dots, n$ ).

Розроблено процедуру генерації таблиці значень критерію AS методом Монте-Карло. Встановлено, що для  $m > 6$  величина AS не залежить від  $m$ , а визначається тільки кількістю серій випробувань в часі ( $n$ ) і рівнем значимості. Розроблено процедуру встановлення наявності зсуву однорідних вибірок та оцінки його величини.

Розроблений підхід використано для встановлення подібності профілів розчинення референтного препарату Аспірин (фірма Bayer, Німеччина) і препарату-генеріку Аспірин-Кардіо виробництва НПФ „Мікрохім” (м. Рубіжне). Обидва покриті полімерною оболонкою, що запобігає розчинності у кислому середовищі шлунку, але яка легко розчиняється у кишковому тракті при  $pH > 6$ . Встановлено, що криві розчинності обох препаратів при  $pH = 1.2, 4.5$  та  $6.8$  є подібними: усі вибірки у часі є однорідними з поправками на зсув. Останній знаходиться у межах нормативних показників. Це дозволяє зробити висновок про доцільність використання статистичної процедури встановлення подібності профілів розчинення у практичній фармакології.

1) Прикладная статистика. Учебник. / А.И.Орлов.- М.: Издательство «Экзамен», 2004. – 656 с.