

Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 85.

В соответствии с пунктом 2 статьи 4 и статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктом 86 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, и Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 108 "О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза" Совет Евразийской экономической комиссии решил:

1. Утвердить прилагаемые Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 10 календарных дней с даты вступления в силу Протокола, подписанного 2 декабря 2015 года, о присоединении Республики Армения к Соглашению о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, но не ранее чем по истечении 10 календарных дней с даты официального опубликования настоящего Решения.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:

От Республики Армения	От Республики Беларусь	От Республики Казахстан	От Кыргызской Республики	От Российской Федерации
В.Габриелян	В.Матюшевский	А.Мамин	О.Панкратов	И.Шувалов

УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. № 85

ПРАВИЛА

проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза

I. Общие положения

1. Настоящие Правила устанавливают требования к разработке дизайна исследований биоэквивалентности (общего плана исследований, описания способов проведения исследований в зависимости от отбора и формирования групп субъектов

исследований, маскирования данных), проведению исследований биоэквивалентности и анализу их результатов, а также основания для замены исследований *in vivo* исследованиями *in vitro*.

Цель проведения исследований биоэквивалентности – доказать эквивалентность воспроизведенного (гибридного) лекарственного препарата референтному лекарственному препарату по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного лекарственного препарата, на воспроизведенный (гибридный) лекарственный препарат. Проведение исследований биоэквивалентности требуется при внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата (в частности, при изменении состава вспомогательных веществ, технологии производства, места производства, укрупнении или разукрупнении промышленной серии и т. д.), на предрегистрационном этапе при существенном изменении состава, технологии производства лекарственного препарата (если основные доклинические и клинические исследования проведены с неизменным лекарственным препаратом и необходимо экстраполировать полученные данные о безопасности и эффективности на измененный лекарственный препарат), при изменении лекарственной формы с немедленным высвобождением на лекарственную форму с модифицированным высвобождением, разработке комбинированных лекарственных препаратов и в иных случаях.

2. Два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы. Указанные пределы устанавливаются для обеспечения сопоставимости биофармацевтических свойств лекарственной формы, в которой выпускаются лекарственные препараты *in vivo* (то есть сопоставимости их по эффективности и безопасности).

3. Для определения скорости и степени абсорбции в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая "концентрация – время". Следующие фармакокинетические параметры и заранее установленные границы их допустимых отклонений позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов путем оценки их сравнительной биодоступности:

площадь под кривой "концентрация – время" (AUC), отражающая величину экспозиции;

максимальная концентрация вещества (C_{\max}) в крови, плазме или сыворотке (далее также – плазма, биожидкость);

время достижения максимальной концентрации в биожидкости (t_{\max}).

При этом C_{\max} и t_{\max} являются параметрами, на которые оказывает влияние скорость абсорбции действующего вещества из лекарственной формы.

4. Настоящие Правила распространяются на лекарственные препараты в виде твердых лекарственных форм для приема внутрь с немедленным высвобождением действующего вещества, содержат требования к планированию и проведению исследований биоэквивалентности путем изучения сравнительной биодоступности разновидностей этих лекарственных форм с немедленным высвобождением, а также других видов лекарственных форм в соответствии с общими требованиями согласно приложению № 1.

Примечание ИЗПИ!

В абзац второй пункта 4 предусмотрено изменение решением Совета Евразийской экономической комиссии от 15.02.2023 № 22 (вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования).

Разработка дизайна и проведение исследований, анализ данных сравнительной биодоступности для подтверждения биоэквивалентности лекарственных форм таких лекарственных препаратов проводятся в соответствии с требованиями раздела III настоящих Правил. Если биоэквивалентность невозможно подтвердить с помощью исследований биодоступности, проводятся фармакодинамические или клинические исследования, в соответствии с требованиями согласно приложениям № 2 и 3.

5. В настоящих Правилах устанавливаются критерии, в соответствии с которыми проведение исследований биодоступности *in vivo* не требуется (для дополнительных дозировок – в соответствии с подразделом 7 раздела III настоящих Правил, для отдельных видов лекарственных форм – в соответствии с приложением № 1, для процедуры биоэвивер, основанной на биофармацевтической системе классификации – в соответствии с приложением № 4).

6. При подтверждении биоэквивалентности лекарственных препаратов, которые выпускаются в лекарственных формах с модифицированным высвобождением, трансдермальных лекарственных форм и ингаляционных лекарственных форм, а также лекарственных формах для местного применения и липосомальных лекарственных формах исследования следует проводить в соответствии с требованиями приложений № 9 и 10, а также с актами, входящими в право Евразийского экономического союза (далее – Союз) в сфере обращения лекарственных средств.

Сноска. Пункт 6 - в редакции Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 № 67 (вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его официального опубликования).

7. Сфера применения настоящих Правил ограничена сравнением химических соединений. Порядок сравнения биологических лекарственных препаратов с

референтными лекарственными препаратами установлены в правилах проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия). Подтверждение биоэквивалентности может проводиться в отношении растительных лекарственных препаратов, но основные требования, изложенные в настоящих Правилах, не применимы к растительным лекарственным препаратам, для которых действующие вещества не в полной мере охарактеризованы.

8. Настоящие Правила используются при подаче заявлений о регистрации лекарственных препаратов в рамках Союза.

9. Исследуемые лекарственные препараты, используемые в исследовании биоэквивалентности, должны производиться в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией, с представлением соответствующего документального подтверждения в регистрационном досье.

Исследования биоэквивалентности, проведенные за пределами территории Союза, должны соответствовать настоящим Правилам и другим актам, входящим в право Союза, в сфере обращения лекарственных средств.

10. По вопросам, не урегулированным в настоящих Правилах, заявители вправе обращаться в Экспертный комитет по лекарственным средствам при Комиссии (далее – Экспертный комитет при Комиссии) за консультацией.

II. Определения

Примечание ИЗПИ!

В пункт 11 предусмотрены изменения решением Совета Евразийской экономической комиссии от 15.02.2023 № 22 (вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования).

11. Для целей настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:

"биовейвер" (biowaiver) – процедура оценки биоэквивалентности лекарственного препарата без проведения исследования *in vivo*;

"биологическая доступность", "биодоступность" (bioavailability) – скорость и степень, с которой действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества абсорбируются из лекарственного препарата и становятся доступными в месте своего действия. Биодоступность определяют как абсолютный или относительный показатель.

Абсолютную биодоступность действующего вещества (активной части молекулы действующего вещества) в определенной лекарственной форме определяют путем сравнения с биодоступностью этого действующего вещества (активной части действующего вещества) при его внутрисосудистом введении, последняя

приравнивается к 100 процентам (например, раствор для приема внутрь в сравнении с раствором для внутривенного введения).

Относительную биодоступность действующего вещества (активной части молекулы действующего вещества) в определенной лекарственной форме определяют путем сравнения с биодоступностью другой лекарственной формы, введенной тем же или другим (но не внутривенным) путем (например, таблетки в сравнении с раствором для приема внутрь).

Основой проведения исследований биоэквивалентности и биодоступности большинства лекарственных препаратов является определение относительной биодоступности.

Биодоступность лекарственных препаратов, не предполагающих всасывания в кровотоки, допускается оценивать с помощью параметров, способных отразить скорость и степень доступности действующего вещества или активной части молекулы действующего вещества в месте своего действия;

"биологическая эквивалентность", "биоэквивалентность"(bioequivalence) – отсутствие значимых различий по скорости и степени, с которыми действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становятся доступными в месте своего действия при введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном. При наличии намеренных различий в скорости (например, некоторые лекарственные формы с модифицированным высвобождением), определенные фармацевтические эквиваленты и фармацевтические альтернативы могут быть признаны биоэквивалентными, если отсутствуют значимые различия в степени, с которой действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества из каждого лекарственного препарата становятся доступными в месте своего действия. Правило применимо только в случае различия в скорости, с которой действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества становятся доступными в месте своего действия, запланированы и отражены в общей характеристике лекарственного препарата, незначимы для достижения эффективной концентрации действующего вещества или активной части молекулы действующего вещества в организме при длительном применении и с медицинской точки зрения признаны незначимыми для лекарственного препарата.

Изучение биоэквивалентности может осуществляться как в условиях *in vivo* (фармакокинетические, фармакодинамические, клинические исследования), так и *in vitro* (например, исследования теста сравнительной кинетики растворения);

"биофармацевтическая система классификации" (biopharmaceutics classification system, BCS, БСК) – научный подход, позволяющий разделить действующие вещества лекарственных препаратов на основании степени их растворимости в воде и кишечной проницаемости. Вместе с тестом кинетики растворения для лекарственного препарата

БСК учитывает 3 основных фактора, влияющих на скорость и степень абсорбции действующих веществ из лекарственных форм с немедленным высвобождением для приема внутрь: растворение, растворимость и кишечную проницаемость;

"воспроизведенный лекарственный препарат", "генерик" – лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) и ту же лекарственную форму, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и (или) эффективность значимо не отличаются. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой (с биофармацевтической точки зрения);

"гибридный лекарственный препарат" – лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата, приведенного в настоящих Правилах, или, при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также если действующее вещество (действующие вещества), показания к применению, дозировка, лекарственная форма или путь введения такого лекарственного препарата отличаются от таковых референтного лекарственного препарата, что требует представления результатов доклинических и (или) клинических исследований;

"доза лекарственного препарата" (dose) – количество действующего вещества лекарственного препарата на 1 применение (однократное или многократное применение);

"дозировка лекарственного препарата" (strength) – количественно выраженное содержание действующих веществ в единице дозирования, объема или массы в соответствии с лекарственной формой;

"испытание "растворение" для контроля качества" (quality control dissolution test) – предусмотренное Фармакопеей Союза испытание, проводимое с целью рутинного контроля качества серий лекарственного препарата в виде испытания на растворение с одним контрольным временным периодом для отбора проб для лекарственных препаратов с немедленным высвобождением и с 3 и более контрольными временными периодами для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением;

"комбинированный лекарственный препарат" (fixed-dose combination finished pharmaceutical product, FDC-F P P, КЛП) – го то в ы й лекарственный препарат, содержащий 2 и более действующих веществ (активных фармацевтических субстанций);

"лекарственная форма" (dosage form) – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта;

"наполнители" – разновидность вспомогательных веществ, используемых для придания твердым лекарственным формам заданного размера;

"оригинальный лекарственный препарат" (innovator pharmaceutical product) – лекарственный препарат с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании регистрационного досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность, эквивалентного по содержанию требованиям, установленным частью I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения;

"референтный лекарственный препарат", "лекарственный препарат сравнения", "компаратор", "контроль" (comparator product) – лекарственный препарат, который используется в качестве эталона в

исследованиях сравнительной биодоступности для нормирования исследуемых параметров;

"тест сравнительной кинетики растворения in vitro" (in vitro equivalence dissolution test, ТСКР) – испытание, включающее в себя сравнение профилей растворения исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата, как правило, в 3 средах – буферных растворах с pH 1,2; 4,5 и 6,8;

"фармацевтическая эквивалентность", "фармацевтические эквиваленты" (pharmaceutical equivalence) – лекарственные препараты в идентичных лекарственных формах, которые содержат одинаковое количество идентичного действующего вещества (активную фармацевтическую субстанцию), то есть одинаковую соль или эфир одной и той же активной части молекулы действующего вещества или в лекарственных формах с модифицированным высвобождением, требующим создания резервуара или избытка, или в таких формах, как предварительно заполненные шприцы (в которых может варьировать остаточный объем), которые доставляют идентичное количество действующего вещества в течение идентичного периода дозирования. Фармацевтические эквиваленты необязательно содержат одинаковые неактивные ингредиенты. Они удовлетворяют идентичным фармакопейным или иным применимым стандартам по подлинности, дозировке, качеству и чистоте, включая активность и в применимых случаях по однородности содержимого, времени распада и (или) скорости растворения;

"фармацевтически альтернативные лекарственные препараты (pharmaceutical alternatives)" – лекарственные препараты, содержащие одинаковую активную часть молекулы действующего вещества или его предшественник (прекурсор), (

необязательно в одинаковом количестве или лекарственной форме) или одинаковую соль или эфир. Каждый такой лекарственный препарат в индивидуальном порядке удовлетворяет идентичным либо своим собственным соответствующим фармакопейным или другим применимым стандартам по подлинности, дозировке, качеству и чистоте (включая активность и в применимых случаях однородность содержимого, время распада и (или) скорость растворения);

"фиксированная комбинация доз" (fixed-dose combination, FDC, ФКД) – комбинация 2 и более действующих веществ с установленным соотношением дозировок. ФКД используется для обозначения конкретной комбинации действующих веществ вне зависимости от состава или торгового наименования лекарственного препарата. Комбинация действующих веществ может использоваться как совокупность монокомпонентных лекарственных препаратов, применяемых одновременно, так и в виде готового многокомпонентного лекарственного препарата.

В целях настоящих Правил под значимыми понимаются все исследования лекарственного препарата, которые оказывают влияние на информацию о его безопасности, качестве, эффективности и области возможного клинического применения, заявленной в общей характеристике лекарственного препарата.

III. Требования к дизайну, проведению и оценке исследований биоэквивалентности

12. Объем и дизайн исследований биоэквивалентности необходимо обосновать физико-химическими и фармакокинетическими свойствами действующего вещества и пропорциональностью состава лекарственного препарата. В частности, следует учитывать линейность фармакокинетики, необходимость проведения исследования в зависимости от приема пищи, анализа энантиомеров, а также целесообразность проведения исследований дополнительных дозировок (в соответствии с требованиями подразделов 4 – 7 настоящего раздела).

13. В модуле 2.7.1 регистрационного досье в формате общеготехнического документа необходимо представить перечень всех значимых исследований (независимо от их результатов), проведенных лекарственным препаратом, в том числе исследования биоэквивалентности с целью сравнения заявляемого к регистрации лекарственного препарата (то есть имеющего тот же состав и процесс производства) с референтным лекарственным препаратом (в соответствии с требованиями подраздела 2 настоящего раздела).

В отношении всех проведенных исследований в составе модуля 5 регистрационного досье необходимо представить полные отчеты, за исключением пилотных исследований, для которых, если они проводились, достаточно привести краткие синопсисы, которые оформляются в соответствии с приложением № 2 к правилам надлежащей клинической практики Союза, утверждаемым Комиссией. Полный отчет о

пилотных исследованиях, в данном случае, необходимо представить по требованию уполномоченных органов государств – членов Союза (далее – государства-члены). В модуль 2.7 необходимо также включить синопсисы отчетов об исследованиях биоэквивалентности и сравнительной биодоступности, проведенных на стадии разработки лекарственного препарата.

1. Дизайн исследования

14. Дизайн исследования необходимо составить таким образом, чтобы влияние лекарственного препарата на его фармакокинетические параметры можно было отличить от влияния других факторов.

15. Стандартный дизайн предполагает следующее.

При сравнении 2 лекарственных препаратов рекомендуется проводить рандомизированное, двухпериодное, перекрестное в 2 последовательностях исследование с приемом однократной дозы. Периоды должны быть разделены отмывочным периодом, достаточным для снижения концентрации действующего вещества ниже порога биоаналитического определения у всех субъектов в начале второго периода исследования. Обычно для этого достаточно 5 периодов полувыведения.

16. Альтернативный дизайн предполагает следующее.

В некоторых случаях, при условии того, что дизайн исследования и статистический анализ научно обоснованы, можно рассматривать альтернативные общепризнанные дизайны: параллельный - для веществ с длительным $t_{1/2}$; повторный (репликативный, replicate design) - для веществ с высоко вариабельными фармакокинетическими параметрами (в соответствии с требованиями подраздела 11 настоящего раздела).

17. Если вследствие непереносимости прием однократной дозы здоровыми добровольцами недопустим, а исследование однократной дозы у пациентов провести невозможно, допускается проведение исследования у пациентов с многократным приемом лекарственного препарата.

В редких случаях, когда недостаточная чувствительность аналитического метода препятствует точному определению концентрации в биологической жидкости после приема однократной дозы, а равновесная концентрация достаточно высока для получения точных значений, в качестве альтернативы исследованию с приемом однократной дозы допустимо проведение исследования с многократным приемом лекарственного препарата. Однако, принимая во внимание, что исследования с многократным приемом менее чувствительны для определения различий в C_{max} , их проведение допустимо только в том случае, если заявитель сможет однозначно доказать, что чувствительность аналитического метода не может быть улучшена и что после приема однократной дозы лекарственного препарата точно измерить

концентрацию исходного соединения невозможно, учитывая, что в исследованиях биоэквивалентности допустимо, представив соответствующие обоснования, использовать дозы, превышающие терапевтические (в соответствии с требованиями подраздела 7 настоящего раздела). Проведение исследования с многократным приемом лекарственного препарата вместо однократного в силу недостаточной чувствительности аналитического метода допустимо только в исключительных случаях

В исследованиях равновесной концентрации отмывочный период после приема предыдущего лекарственного препарата может перекрывать нарастание концентрации во втором периоде (при условии, что продолжительность такого нарастания достаточно длительная и составляет не менее 5 конечных $t_{1/2}$).

2. Референтный лекарственный препарат и исследуемый

лекарственный препарат

Референтный лекарственный препарат

18. При выборе референтного лекарственного препарата исходят из следующей последовательности:

- а) оригинальный лекарственный препарат, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Союзе ("зарегистрированный в Союзе оригинальный препарат");
- б) оригинальный лекарственный препарат, зарегистрированный в государстве, где уровень требований к регулированию фармацевтического рынка не ниже уровня, установленного в Союзе, при невозможности выполнения подпункта "а" настоящего пункта;
- в) воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный в каждом из государств-членов и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату (при одобрении Экспертным комитетом при Комиссии) при невозможности выполнения подпунктов "а" и "б" настоящего пункта;
- г) лекарственный препарат, имеющий опыт применения на территории одного из государств-членов не менее 25 лет (при одобрении Экспертным комитетом по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии) при невозможности выполнения подпунктов "а" – "в" настоящего пункта.

19. При исследовании воспроизведенного (гибридного) лекарственного препарата или внесении изменений и дополнений в регистрационное досье лекарственного препарата в части действующих веществ, дозировки, лекарственной формы и пути введения исследуемый лекарственный препарат сравнивают с соответствующей лекарственной формой и дозировкой референтного лекарственного препарата (если не применимы положения абзаца второго настоящего пункта).

Если оригинальный лекарственный препарат на рынке представлен в нескольких лекарственных формах, в качестве референтного лекарственного препарата рекомендуется использовать ту из них, в виде которой он был впервые зарегистрирован и которая использовалась в клинических исследованиях для подтверждения его эффективности и безопасности.

20. Заявитель обязан обосновать выбор референтного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности с учетом результатов количественного определения содержания действующего вещества и данных о его растворении. В серии, подлежащей использованию в качестве исследуемого лекарственного препарата, количественное содержание (установленное с помощью аналитической методики, предложенной для стандартных испытаний качества исследуемого препарата, включенной в спецификацию (нормативный документ по контролю качества)) не должно отличаться более чем на 5 процентов от серии референтного лекарственного препарата (при отсутствии должных обоснований). Заявитель с помощью ТСКР и количественного определения действующего вещества должен обосновать выбор серии референтного лекарственного препарата, планируемой к изучению в исследовании биоэквивалентности. При выборе серии референтного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности рекомендуется изучить несколько серий референтного лекарственного препарата.

Исследуемый лекарственный препарат

21. Исследуемый лекарственный препарат, подлежащий использованию в исследовании биоэквивалентности, не должен отличаться от лекарственного препарата (по составу, технологии производства, производственному оборудованию), который поступит на фармацевтический рынок Союза, что должно быть рассмотрено и обосновано заявителем.

22. Для твердых лекарственных форм для приема внутрь системного действия действуют следующие правила (полные требования к валидации процесса производства содержатся в правилах надлежащей производственной практики Союза и других актах, входящих в право Союза, в сфере обращения лекарственных средств):

а) в отсутствие должных обоснований исследуемый лекарственный препарат должен быть отобран из серии, составляющей, по меньшей мере, 1/10 промышленной серии, или 100 000 единиц лекарственных форм, в зависимости от того, какой из объемов больше;

б) производство использованных серий лекарственного препарата должно обеспечивать высокую степень уверенности в том, что лекарственный препарат и процесс его производства будут воспроизведены в промышленном масштабе.

Объем серии, предназначенной для подтверждения биоэквивалентности, менее 100 000 единиц возможен при условии, что это предлагаемый объем серийного

производства, и последующее масштабирование производственных серий не предполагается;

в) описание свойств и составление спецификации на такие критические показатели качества лекарственного препарата, как растворение, следует осуществлять, используя исследованную серию, т.е. серию, изученную в клинических исследованиях, в отношении которой подтверждена биоэквивалентность;

г) образцы лекарственного препарата из дополнительных опытно-промышленных и (или) промышленных серий, предоставленные на регистрацию, необходимо сравнить с образцами из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности; они должны иметь сопоставимые профили растворения *in vitro* в подходящих условиях ТСКР (согласно приложению № 5).

23. В отношении каждой из первых трех промышленных серий до выпуска их на рынок Союза необходимо провести ТСКР с серией, использованной в исследовании биоэквивалентности. В случае истечения ее срока годности в качестве референтной может быть использована предыдущая промышленная серия, профиль растворения которой был сопоставим с профилем растворения серии, использованной в исследовании биоэквивалентности.

Заявитель должен представить результаты ТСКР первых трех промышленных серий по запросу уполномоченного органа государства-члена. При несовпадении профилей растворения заявитель должен представить результаты ТСКР по собственной инициативе без запроса уполномоченного органа и указать конкретные меры, предпринятые для преодоления возникшей ситуации.

Для прочих лекарственных форм с немедленным высвобождением системного действия, необходимо представить аналогичное подтверждение эквивалентности качества промышленных серий по отношению к исследованной серии.

Упаковка сравниваемых лекарственных препаратов

24. Исследуемый лекарственный препарат и референтный лекарственный препарат необходимо упаковать индивидуально для каждого субъекта и периода исследования перед их отправкой в исследовательский центр или в самом исследовательском центре. Упаковку (включая маркировку) следует осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики Союза, утверждаемыми Комиссией.

25. Необходимо предусмотреть возможность точного установления подлинности лекарственных препаратов, применяемых каждым субъектом в каждом периоде исследования. В связи с этим необходимо подробно документировать упаковку, маркировку и введение лекарственных препаратов субъектам. Такая документация должна содержать описание всех мер, принятых для недопущения и обнаружения ошибок дозирования. Рекомендуется использовать этикетки с отрывным корешком.

3. Субъекты исследования

Количество субъектов

26. Количество субъектов, включенных в исследование биоэквивалентности, должно основываться на должном расчете размера выборки. Количество включенных в анализ субъектов исследования биоэквивалентности должно быть не менее 12.

Выбор субъектов

27. Группа субъектов для проведения исследования биоэквивалентности должна быть подобрана таким образом, чтобы можно было обнаружить клинически значимые различия между лекарственными препаратами, обусловленные различиями в их производстве и (или) качестве. С целью снижения вариабельности результатов, не обусловленной различиями между лекарственными препаратами, исследования необходимо проводить среди здоровых добровольцев, за исключением случаев, когда лекарственные препараты несут очевидную угрозу их здоровью, и делают такие исследования неэтичными. В большинстве случаев проведение исследования среди здоровых добровольцев *in vivo* для установления различий между сравниваемыми лекарственными препаратами считается приемлемым и позволяет экстраполировать результаты исследования на лиц, для которых одобрено применение референтного лекарственного препарата (лица пожилого возраста, дети, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью и т.д.).

28. В протоколе исследования необходимо четко прописать критерии включения и не включения. Возраст субъектов должен быть не менее 18 лет с индексом массы тела, по возможности, $18,5 - 30 \text{ кг/м}^2$.

29. Соответствие субъектов условиям отбора необходимо подтвердить лабораторными исследованиями, анамнезом и медицинским осмотром. В зависимости от фармакотерапевтической группы и профиля безопасности лекарственного препарата до, во время и по окончании исследования необходимо провести специальные исследования и принять соответствующие меры предосторожности. Пол субъектов не имеет значения, однако необходимо учитывать риск для женщин детородного возраста. Субъекты, по возможности, должны быть некурящими; алкоголизм и наркомания (в том числе в анамнезе) являются критериями для их не включения в исследование. В некоторых случаях из соображений безопасности или в силу фармакокинетических особенностей необходимо предусмотреть фенотипирование и (или) генотипирование субъектов.

30. При параллельном дизайне исследования сравниваемые группы должны быть сопоставимы по всем значимым переменным, которые могут повлиять на фармакокинетику действующего вещества (включая возраст, массу тела, пол, этническую принадлежность, курение, принадлежность к "быстрым" или "медленным"

метаболизаторам). Это важное предварительное условие для подтверждения достоверности результатов таких исследований.

31. Если исследуемое действующее вещество вызывает нежелательные реакции и (или) фармакологические эффекты, представляющие неприемлемые риски для здоровых добровольцев, при условии принятия необходимых мер предосторожности и установления

соответствующего наблюдения, допускается включение в исследование пациентов.

4. Проведение исследования

Обеспечение стандартности условий проведения исследования

32. В целях сведения к минимуму вариабельности всех вовлеченных факторов, за исключением факторов, обусловленных свойствами сравниваемых лекарственных препаратов, условия проведения исследования необходимо стандартизировать, в связи с чем стандартизации подлежат рацион, прием жидкости и физические нагрузки.

Примечание ИЗПИ!

В пункт 33 предусмотрено изменение решением Совета Евразийской экономической комиссии от 15.02.2023 № 22 (вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования).

33. Время приема лекарственного препарата необходимо установить заранее. В отсутствие обоснований субъекты не должны принимать пищу как минимум за 8 час до приема лекарственного препарата. Поскольку прием жидкости может повлиять на прохождение принимаемых внутрь лекарственных препаратов через желудок, исследуемый лекарственный препарат и референтный лекарственный препарат необходимо запивать стандартным объемом жидкости (150–250 мл). В течение 1 часа до и 2 часов после этого прием жидкости запрещен, в остальном устанавливается свободный питьевой режим. После приема лекарственного препарата прием пищи ограничивают на 4 часа. Рацион и время приема пищи после приема лекарственного препарата необходимо стандартизировать в течение достаточного периода времени (например, 12 часов).

Если исследование должно проводиться после еды, прием лекарственного препарата и пищи осуществляют в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата используемого референтного лекарственного препарата. Если такие сведения в общей

характеристике лекарственного препарата референтного лекарственного препарата отсутствуют, то субъекты должны начать прием пищи за 30 минут до приема препарата (продолжительность приема пищи – 30 минут).

34. Поскольку биодоступность активной части молекулы действующего вещества лекарственной формы может зависеть от длительности прохождения через

желудочно-кишечный тракт и интенсивности регионарного кровотока, требуется стандартизация положения тела и физической активности субъекта.

35. В течение определенного периода до и во время исследования субъекты должны воздерживаться от приема пищи и напитков, которые могут повлиять на функцию сердечно-сосудистой, пищеварительной системы, печени и (или) почек (например, алкогольные напитки или некоторые соки, например грейпфрутовый). Субъектам не следует принимать какие-либо сопутствующие лекарственные препараты (включая лекарственные препараты растительного происхождения) в течение соответствующего периода до и во время исследования. При этом применение контрацептивов допускается. Если прием сопутствующих лекарственных препаратов неизбежен и они назначены субъекту для купирования нежелательных явлений (например, головной боли), то в сопроводительных документах необходимо отразить сведения о применении (доза и время применения) и возможном влиянии на исход исследования. В исключительных случаях из соображений безопасности или переносимости всем субъектам назначают сопутствующие лекарственные препараты (например, антагонисты опиоидных рецепторов, противорвотные средства). В этом случае необходимо учитывать возможность лекарственного взаимодействия или влияния на биоаналитическую методику, которые могут сказаться на результатах исследования.

36. Лекарственные препараты, которые в соответствии с общей характеристике лекарственного препарата референтного лекарственного препарата должны применяться только в комбинации с другим лекарственным препаратом (например, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ применяют только в комбинации с ритонавиром), разрешается принимать как отдельно, так и в комбинации с рекомендуемым лекарственным препаратом.

37. При изучении биоэквивалентности эндогенных соединений необходимо контролировать факторы, влияющие на их фоновое содержание (например, строгий контроль принимаемой пищи).

Время отбора образцов

38. Для точного описания профиля "концентрация – время" необходимо отобрать достаточное количество образцов. В целях получения точной оценки максимальной экспозиции необходимо предусмотреть частый отбор образцов вблизи предполагаемого t_{max} . В частности, схема отбора образцов должна быть составлена так, чтобы C_{max} не являлась первой точкой на кривой "концентрация – время". Количество отобранных образцов также должно быть достаточным, чтобы обеспечить надежную оценку длительности экспозиции. Это достигается, когда $AUC_{(0-t)}$ покрывает не менее 80 процентов от $AUC_{(0-\infty)}$.

. С целью получения надежной оценки константы скорости терминальной элиминации (необходима для достоверной оценки $AUC_{(0-\infty)}$) в течение терминальной фазы следует отобрать не менее 3–4 образцов. Если фаза абсорбции лекарственного препарата для приема внутрь с немедленным высвобождением не превышает 72 часов, то для сравнения длительности экспозиции в качестве альтернативы $AUC_{(0-t)}$ может использоваться AUC , усеченная до 72 часов ($AUC_{(0-72 \text{ ч})}$). Поэтому для любых лекарственных препаратов с немедленным высвобождением независимо от $t_{1/2}$ активного вещества отбор образцов в течение более 72 часов не требуется.

39. В исследованиях с многократным приемом лекарственного препарата для точного определения $AUC(0-T)$ "преддозовый" образец необходимо забрать непосредственно (в течение 5 минут) перед приемом лекарственного препарата, а последний образец - в течение 10 минут в конце заданного интервала дозирования.

40. Если в качестве биологического материала, в котором определяется содержание действующего вещества, выбрана моча, то ее необходимо собирать в течение не менее $3 t_{1/2}$. Однако в соответствии с рекомендациями по отбору образцов плазмы, сбор мочи в течение более 72 часов также не требуется. Для определения скорости экскреции интервалы между отбором образцов в фазе абсорбции должны быть, по возможности, как можно короче (с учетом требований подразделов 5 и 6 настоящего раздела).

41. Для эндогенных соединений схема отбора образцов должна позволить описать их фоновое содержание для каждого субъекта в каждом периоде. Как правило, такое определение возможно путем отбора 2-3 образцов до приема лекарственного препарата. Иногда, чтобы учесть циркадные колебания фонового содержания эндогенного соединения, требуется регулярно определять его концентрацию в течение 1-2 дней до приема лекарственного препарата (с учетом требований подразделов 5 и 6 настоящего раздела).

42. При обычных обстоятельствах биологической жидкостью, отбираемой для измерения концентрации действующих веществ, должна быть кровь. В большинстве случаев измеряется содержание действующего вещества или его метаболитов в сыворотке или плазме. Если отсутствует возможность измерить содержание действующего вещества в плазме, а действующее вещество экскретируется в неизменном виде с мочой и существует пропорциональная взаимосвязь между концентрациями действующего вещества в крови и моче, в качестве биологического материала может использоваться моча. Объем каждого образца следует изучать по возможности незамедлительно после сбора и вносить результаты в отчет. Количество образцов должно быть достаточным, чтобы провести расчет фармакокинетических параметров. Тем не менее, в большинстве случаев следует избегать использования

только данных о выделении действующего вещества с мочой, так как это не позволяет рассчитать t_{\max} и максимальную концентрацию вещества в системном кровотоке.

43. Образцы биологической жидкости необходимо обрабатывать и хранить в условиях, при которых ранее не обнаруживалось разложение анализируемых веществ (в большинстве случаев приемлемым является хранение при температуре не выше -20°C). Данные условия должны быть включены в отчет по валидации (в соответствии с требованиями подраздела 9 настоящего раздела и приложения № 6). Методология сбора образцов оговаривается в протоколе исследования.

Прием лекарственного препарата натощак или после еды

44. Исследования биоэквивалентности, как правило, проводят натощак, поскольку считается, что это соответствует наибольшей чувствительности для выявления различий между сравниваемыми лекарственными препаратами. Если в общей характеристике лекарственного препарата референтного лекарственного препарата его рекомендуется применять натощак или независимо от приема пищи, то исследование биоэквивалентности проводят натощак. Если согласно общей характеристике лекарственного препарата референтного лекарственного препарата его следует применять исключительно после еды, то исследование биоэквивалентности проводят после приема пищи.

Однако для некоторых лекарственных форм (например, микроэмульсии, твердые дисперсии) исследование биоэквивалентности проводят как натощак, так и после приема пищи. Указанное правило не применяется, если лекарственный препарат необходимо принимать либо строго натощак, либо строго после еды.

45. Если требуется проведение обоих видов исследований, то допустимо проводить 2 отдельных перекрестных исследования в 2 группах субъектов или 1 перекрестное исследование в 4 группах субъектов.

46. В условиях, когда прием лекарственного препарата осуществляется после приема пищи, ее состав должен соответствовать рекомендациям общей характеристики лекарственного препарата референтного лекарственного препарата. Если в ней отсутствуют какие-либо рекомендации по этому поводу, то пища должна быть высококалорийной (800-1000 ккал), с высоким содержанием жиров (около 50 процентов от общей калорийности). На белки должно приходиться 150 ккал, на углеводы – 250 ккал и на жиры – 500–600 ккал. Необходимо описать состав пищи относительно содержания в ней белков, жиров и углеводов в граммах, абсолютном и относительном содержании калорий.

5. Исследуемые параметры

Фармакокинетические свойства

47. При оценке фармакокинетических свойств необходимо использовать фактическое время отбора образцов. В исследованиях биоэквивалентности после однократного приема лекарственного препарата определяют $AUC_{(0-t)}$,

$AUC_{(0-\infty)}$,

остаточную площадь, C_{max} и t_{max} . Если отбор образцов продолжается в течение 72 часов и в точке 72 часа концентрация все еще поддается определению, то описывать $AUC_{(0-\infty)}$ и остаточную площадь нет необходимости, достаточно документировать сведения о AUC , усеченной в точке 72 часа ($AUC(0-72 \text{ ч})$). Дополнительно могут быть описаны константа скорости терминальной элиминации (kel) и $t_{1/2}$.

Для лекарственных препаратов с немедленным высвобождением в исследованиях биоэквивалентности в равновесном состоянии необходимо определять $AUC(0-\infty)$, $C_{max,ss}$ и $t_{max,ss}$.

48. При использовании в качестве биологического материала мочи необходимо определять $Ae_{(0-t)}$ и, по возможности, R_{max} .

49. Для определения фармакокинетических свойств в исследованиях биоэквивалентности используют немодельные методы. Использование камерных моделей неприемлемо.

6. Исходное соединение или его метаболиты

Общие принципы

50. В большинстве случаев оценку биоэквивалентности необходимо проводить путем определения концентрации исходного соединения, поскольку для обнаружения различий между лекарственными препаратами по скорости абсорбции C_{max} исходного соединения обычно является более чувствительным показателем, чем C_{max} его метаболита.

Неактивные пролекарства

51. Для неактивных пролекарств исследование биоэквивалентности следует проводить в отношении исходного соединения. Определять концентрацию активного метаболита не требуется. Однако концентрация в биологических жидкостях некоторых пролекарств достаточно низкая, и они быстро элиминируются из кровотока, что затрудняет подтверждение биоэквивалентности по исходному соединению. В этом случае допускается подтверждать биоэквивалентность для основного активного метаболита без измерения концентрации исходного соединения. В настоящих правилах под исходным соединением, являющимся неактивным пролекарством, понимаются соединения с очень низкой клинической эффективностью или полным ее отсутствием.

Использование данных о метаболите вместо данных об активном исходном соединении

52. Использование сведений о метаболите вместо данных об активном исходном соединении не рекомендуется. Такая замена допустима лишь в том случае, если заявитель сможет доказать, что чувствительность аналитического метода в отношении исходного соединения не может быть улучшена и что после однократного приема лекарственного препарата точно измерить концентрацию исходного соединения невозможно, учитывая то, что в исследованиях биоэквивалентности допустимо использовать дозы, превышающие максимальные разовые дозы (с учетом требований подраздела 7 настоящего раздела). Замена данных об исходном соединении данными о его метаболите допустима лишь в исключительных случаях. При осуществлении такой замены, заявитель обязан представить все имеющиеся сведения, подтверждающие, что экспозиция метаболита (выраженная в виде AUC) отражает экспозицию исходного соединения и что в терапевтических дозах образование метаболита не является насыщаемым процессом.

Энантиомеры

53. Как правило, допускается использовать нестереоспецифичные биоаналитические методы. Однако при выполнении всех нижеперечисленных условий необходимо измерять концентрацию каждого энантиомера:

энантиомеры обладают различными фармакокинетическими свойствами;

фармакодинамические свойства энантиомеров существенно различаются;

отношение экспозиции энантиомеров (выраженной в виде AUC) меняется при изменении абсорбции.

54. Если все указанные условия выполняются или сведения о них отсутствуют, то необходимо измерять концентрацию каждого энантиомера. Если только один из энантиомеров обладает фармакологической активностью (фармакологическая активность второго энантиомера низкая или полностью отсутствует), то достаточно подтвердить биоэквивалентность только для активного энантиомера.

Использование мочи в качестве биологического материала

55. Если достоверно определить профиль "концентрация – время" в плазме исходного соединения невозможно, то для определения величины экспозиции в качестве замены концентрации в плазме допустимо использование данных об экскреции с мочой. Однако необходимо четко обосновать использование данных мочи при определении максимальной экспозиции. Если удастся получить достоверные сведения о C_{\max} в плазме, то для оценки биоэквивалентности эти данные необходимо

представить наряду с величиной экспозиции, полученной при использовании мочи. При использовании мочи в качестве биологического материала заявитель обязан представить всю имеющиеся сведения, подтверждающие, что экскреция с мочой отражает экспозицию в плазме.

Эндогенные вещества

56. Если исследуемое вещество является эндогенным, то измерение фармакокинетических параметров необходимо осуществлять с поправкой на его фоновое содержание, чтобы исследуемые фармакокинетические параметры относились к дополнительным концентрациям, полученным вследствие приема лекарственного препарата. При условии приемлемой переносимости и если концентрацию, превосходящую фоновую и достигаемую после приема лекарственного препарата, можно достоверно измерить, в исследованиях биоэквивалентности эндогенных веществ допустимо применение доз, превышающих максимальные разовые дозы. Если после приема различных доз эндогенного вещества разница в экспозиции ранее не была показана, ее необходимо определить либо в пилотном исследовании, либо в рамках одного из периодов основного исследования биоэквивалентности с использованием различных доз референтного лекарственного препарата при условии, что использование этих доз позволит определить потенциальные различия между лекарственными препаратами.

В протоколе исследования необходимо заранее определить и описать метод, используемый для поправки на фоновое содержание эндогенного вещества. В качестве поправки предпочтительно использовать стандартное вычитание: вычитается либо средняя концентрация эндогенного вещества, определенная до приема препарата, либо средняя AUC. Изредка, когда концентрация эндогенного вещества после приема лекарственного препарата существенно превышает фоновую, поправка на фоновое содержание эндогенного вещества не требуется.

57. В исследованиях биоэквивалентности эндогенных веществ напрямую оценить влияние эффекта переноса не представляется возможным, поэтому необходимо соблюдать особую осторожность при выборе длительности отмывочного периода.

7. Исследуемые дозировки

58. Если регистрации подлежат несколько дозировок, то в зависимости от пропорциональности состава между различными дозировками и другими свойствами лекарственного препарата, исследование биоэквивалентности достаточно провести в отношении одной или двух дозировок. Выбор дозировки (дозировок) зависит от линейности фармакокинетики действующего вещества.

59. Если фармакокинетика нелинейна (увеличение AUC непропорционально принимаемой дозе), пригодность различных дозировок для определения потенциальных различий между сравниваемыми лекарственными препаратами может отличаться. Линейность фармакокинетике признается в том случае, если разница между скорректированными по дозе средними AUC для исследуемой дозировки (дозировки, использованной в исследовании биоэквивалентности) и дозировки (дозировок), в отношении которой(ых) проведение исследования биоэквивалентности не планируется, не превышает 25 процентов. Для оценки линейности заявитель должен изучить и критически оценить всю доступную научную литературу на предмет пропорциональности дозы. Линейность констатируется, если различия между скорректированными по дозе AUC находятся в пределах ± 25 процентов.

Если биоэквивалентность для дозировок, обладающей наибольшей чувствительностью в отношении установления различий между сравниваемыми лекарственными препаратами, подтверждена, то в проведении исследований биоэквивалентности *in vivo* с другими дозировками нет необходимости.

Общие критерии биоэвейвера для различных дозировок лекарственного препарата

60. В случае если заявление об отсутствии необходимости проведения исследования биоэквивалентности в отношении дополнительных дозировок (биоэвейвер), должны соблюдаться следующие условия:

а) производственный процесс лекарственных препаратов с различными дозировками является одинаковым;

б) качественный состав лекарственного препарата с различными дозировками совпадает (данное требование не касается красителей и ароматизаторов);

в) состав лекарственных препаратов с различными дозировками должен быть количественно пропорционален: отношения между содержанием действующего вещества (действующих веществ) и каждого из вспомогательных веществ совпадает для всех дозировок (данное требование не касается оболочек лекарственных препаратов с немедленным высвобождением, оболочек капсул, красителей и ароматизаторов). Если количественная пропорциональность состава отсутствует, то указанное условие считается выполненным, если в отношении исследуемой дозировки и дозировок, для которых не предполагается проведение исследования биоэквивалентности, соблюдаются условия "i" и "ii" или "i" и "iii":

i) содержание действующего вещества (действующих веществ) не превышает 5 процентов от массы ядра таблетки, массы содержимого капсулы;

ii) содержание вспомогательных веществ ядра таблетки или содержимого капсулы совпадает для всех регистрируемых дозировок, изменяется лишь содержание действующего вещества;

iii) содержание наполнителей изменяется в зависимости от содержания действующего вещества; содержание остальных вспомогательных веществ ядра или содержимого капсулы для рассматриваемых дозировок остается неизменным;

г) данные о ТСКР подтверждают отсутствие необходимости в проведении дополнительного исследования биоэквивалентности *in vivo*.

Линейная фармакокинетика

61. Если описанные в пункте 60 настоящих Правил условия выполняются, достаточно проведения исследования биоэквивалентности в отношении одной дозировки.

62. Как правило, исследование биоэквивалентности проводится для наибольшей дозировки. Для лекарственных препаратов с линейной фармакокинетикой при условии высокой растворимости действующего вещества исследование биоэквивалентности допустимо проводить с использованием меньших дозировок. Выбор меньшей дозировки также может быть обоснован с позиций безопасности или переносимости, когда применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо. Кроме того, если чувствительность аналитического метода не позволяет точно измерить концентрацию при приеме наибольшей дозировки допускается применение более высокой дозы (предпочтительно использовать несколько таблеток с наибольшей дозировкой). Превышение максимальной терапевтической дозы допускается лишь в том случае, если она хорошо переносится здоровыми добровольцами и отсутствуют ограничения по степени абсорбции или растворимости лекарственного препарата, принятого в такой дозе.

Нелинейная фармакокинетика

63. Если в терапевтическом диапазоне степень увеличения AUC лекарственных препаратов с нелинейной фармакокинетикой больше степени увеличения дозы, исследование биоэквивалентности обычно проводится с использованием наибольшей дозировки. Как и в случае с лекарственными препаратами с линейной фармакокинетикой, выбор меньшей дозировки может быть обоснован с позиций безопасности и переносимости, когда применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо. Вследствие низкой чувствительности аналитического метода аналогично лекарственным препаратам с линейной фармакокинетикой также допускается применение более высоких доз лекарственных препаратов с нелинейной фармакокинетикой.

64. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов, у которых AUC в терапевтическом диапазоне увеличивается меньше, чем соответствующее увеличение дозы, в большинстве случаев требуется проводить для наибольшей и наименьшей

дозировок (или для дозировки, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне), то есть в этом случае проводится 2 исследования биоэквивалентности. Если нелинейность не обусловлена низкой растворимостью, а объясняется, например, насыщением переносчиков и соблюдаются условия, указанные в пункте 60 настоящих Правил) и сравниваемые лекарственные препараты не содержат вспомогательных веществ, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта или белки-переносчики, достаточно проведения исследования биоэквивалентности с наименьшей дозировкой (или дозировкой, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне). Выбор других дозировок может быть обоснован низкой чувствительностью аналитического метода, когда проведение исследования с наименьшей дозировкой невозможно или применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо с позиций безопасности или переносимости.

Исследование крайних вариантов (брекетинг)

65. Если исследование биоэквивалентности требуется провести более чем для 2 дозировок, например, вследствие различий в пропорциональности состава, используют подход, позволяющий ограничиться проведением исследований крайних вариантов. Если выбранные дозировки представляют собой крайние значения, например, максимальная и минимальная дозировки или дозировки, наиболее резко отличающиеся по составу (то есть отличия по составу других дозировок укладываются в эту разность), то допустимо проведение 2 исследований биоэквивалентности.

66. Если оценку биоэквивалентности необходимо осуществить натощак и после приема пищи для 2 дозировок вследствие нелинейной абсорбции или отклонений от пропорциональности состава, достаточно 36 провести исследование натощак и после приема пищи 1 дозировки. Отсутствие необходимости проведения исследования натощак или после приема пищи для других дозировок может быть обосновано данными научной литературы и (или) данными о фармакокинетике, полученными при изучении исследуемой дозировки из других исследований, проведенных натощак и после приема пищи. При выборе условий проведения исследований (натощак или после приема пищи) для изучения остальных дозировок предпочтение отдается условиям, обладающим наибольшей чувствительностью в выявлении возможных различий между сравниваемыми лекарственными препаратами.

Комбинированные лекарственные препараты

67. В отношении всех комбинированных лекарственных препаратов должны выполняться условия пропорциональности состава, предусмотренные настоящими Правилами. При расчете содержания каждого действующего вещества комбинации остальные действующие вещества должны рассматриваться в качестве

вспомогательных веществ. Каждый слой двухслойных таблеток может рассматриваться независимо.

8. Методология биоаналитической части исследования

68. Биоаналитическая часть исследований биоэквивалентности должна осуществляться в соответствии с приложением № 6 к настоящим Правилам.

Для получения надежных результатов, поддающихся удовлетворительной интерпретации, необходимо подробно описать используемые биоаналитические методики, полностью их валидировать и документировать. В каждом аналитическом цикле в рамках исследования необходимо подтвердить пригодность методики с использованием образцов для контроля качества.

69. Основными характеристиками биоаналитической методики для обеспечения приемлемости и достоверности полученных аналитических данных являются селективность, нижний предел количественного определения, функция отклика (форма градуировочной кривой), правильность, прецизионность и стабильность.

70. Поскольку поддающаяся обнаружению концентрация анализируемого вещества до приема лекарственного препарата должна составлять 5 % от C_{\max} и менее, нижний предел количественного определения методики должен обеспечивать определение концентрации ≤ 5 процентов от C_{\max} (с учетом требований подраздела 9 настоящего раздела).

71. В протоколе исследования необходимо предусмотреть возможность проведения повторного анализа исследуемых образцов до фактического начала такого анализа. В обычных условиях повторный анализ образцов по фармакокинетическим причинам не допустим, что особенно важно для исследований биоэквивалентности, поскольку это может исказить результаты исследования.

Лица, осуществляющие анализ образцов, не должны знать о принимаемых субъектами исследуемых препаратах.

9. Оценка, анализ и представление результатов исследования

72. Поправку на различия в количественном определении между сериями исследуемого и референтного лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности для фармакокинетических параметров вводить, как правило, не допускается. Однако в исключительных случаях, если различия между сериями референтного и исследуемого лекарственных препаратов не превышают 5 процентов (с учетом требований подраздела 2 настоящего раздела), такая поправка допустима. Поправку, наряду с результатами количественного определения исследуемого и референтного лекарственного препарата, необходимо отразить в протоколе исследования.

Отбор субъектов для анализа результатов исследования

73. В статистический анализ необходимо, по возможности, включить всех субъектов, принявших лекарственный препарат. Однако субъекты, участвовавшие в перекрестном исследовании, у которых отсутствуют данные как по исследуемому лекарственному препарату, так и по референтному лекарственному препарату, или субъекты, участвовавшие в параллельном исследовании, у которых отсутствуют данные единственного периода, не должны включаться в анализ.

Обработку данных всех субъектов, принимавших лекарственный препарат, необходимо осуществлять одинаковыми методами. В протоколе исследования не допускается предусматривать включение в анализ данных о "дублерах" добровольцев только с целью замены данных исключенных субъектов. Даже если в ходе исследования не было выбываний из исследования, необходимо предусмотреть включение в анализ всех субъектов, принявших препарат. Таким образом, включать дублеров, проходящих процедуры исследования биоэквивалентности отдельно от основной выборки, не допускается.

74. В исследовании с более чем 2 группами сравнения (например, трехпериодное исследование с 2 референтными лекарственными препаратами или четырехпериодное исследование при приеме натощак и после приема пищи) анализ по каждой сравниваемой паре необходимо осуществлять лишь после предварительного исключения данных, не относящихся к сравниваемым группам.

Критерии исключения субъектов из анализа результатов исследования

75. Для объективной оценки результатов рандомизированных исследований необходимо, чтобы наблюдение и ведение всех субъектов осуществлялось по единым правилам. Эти правила не должны зависеть от принимаемого лекарственного препарата или исхода, поэтому решение об исключении субъекта из статистического анализа необходимо принять до начала лабораторного анализа образцов.

76. Любая причина может являться критерием исключения субъектов, если она заранее описана в протоколе исследования, а решение об исключении принято до начала анализа образцов. Однако вследствие снижения статистической мощности исследования, а также при необходимом минимуме в 12 субъектов следует избегать исключения последних из исследования.

Допустимыми критериями исключения субъектов из исследования являются рвота или диарея, которые способны исказить результаты измерения концентрации анализируемого вещества. В исключительных ситуациях критерием исключения также может служить одновременное применение других лекарственных препаратов.

77. В протоколе исследования необходимо заранее описать критерии исключения субъектов. Если возникает ситуация, трактуемая как критерий исключения, сведения о ней необходимо занести индивидуальную регистрационную карту в ходе проведения исследования. Исключение субъектов, основанное на заранее предусмотренных критериях, необходимо четко отразить и перечислить в отчете об исследовании.

78. Ввиду невозможности отделить влияние лекарственных препаратов от других факторов, влияющих на фармакокинетику, исключение данных только на основании статистического анализа или по фармакокинетическим причинам не допускается. Исключениями из данного правила являются:

а) субъекты, в плазме которых концентрация референтного лекарственного препарата не определяется или определяется лишь в незначительных количествах. Концентрации анализируемого вещества у субъекта признаются очень низкими, если его AUC не превышает 5 процентов от средней геометрической AUC референтного лекарственного препарата (рассчитанной без учета данных субъекта с выбросами). Исключение данных по этой причине допустимо лишь в единичных случаях, и в целом ставит под сомнение достоверность (валидность) проведенного исследования;

б) субъекты с ненулевой исходной концентрацией анализируемого вещества, превышающей 5 процентов от C_{max} . Такие данные необходимо исключить из исследования биоэквивалентности (в соответствии с требованиями подраздела "Эффекты переноса" настоящего подраздела).

79. В отношении лекарственных препаратов с немедленным высвобождением указанные в настоящем подразделе ситуации могут возникать в случае несоблюдения субъектами режима исследования или недостаточном отмывочном периоде. В первом случае необходимо предусмотреть осмотр ротовой полости субъекта, чтобы удостовериться, что лекарственный препарат был проглочен, во втором – предусмотреть достаточный отмывочный период. Биологические образцы субъектов, исключенных из статистического анализа, необходимо проанализировать, а их результаты представить в отчете об исследовании (в соответствии с требованиями подраздела "Представление данных" настоящего подраздела).

80. Согласно разделу 4 "Проведение исследования" настоящих Правил $AUC_{(0-t)}$ должна перекрывать не менее 80 процентов $AUC_{(0-\infty)}$.

Тем не менее, если это правило не выполняется, исключать субъектов из статистического анализа не следует. Однако если $AUC_{(0-t)}$ не перекрывает 80

процентов $AUC_{(0-\infty)}$.

в более чем 20 процентах случаев, следует усомниться в результатах такого исследования. Это требование не применимо к исследованиям с длительностью отбора образцов, равным 72 ч и более, когда вместо $AUC_{(0-t)}$ используется $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$.

Анализируемые параметры и допустимые пределы

81. В исследованиях биоэквивалентности с однократным приемом лекарственного препарата к исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся: $AUC_{(0-t)}$ или $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$ соответственно и C_{\max} . Отношение данных параметров исследуемого лекарственного препарата к референтному лекарственному препарату должно лежать в интервале 80,00-125,00 процентов при 90 процентном доверительном интервале. Границы интервалов округляются до двух знаков после запятой.

82. К изучаемым параметрам исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным высвобождением с определением равновесной концентрации относятся $AUC_{(0-\infty)}$ и $C_{\max,ss}$, которые должны быть в пределах указанных интервалов.

83. Если в качестве биологического материала используется моча, показатель $Ae_{(0-t)}$ должен лежать в интервале, описанном для $AUC_{(0-t)}$, а R_{\max} – в интервале для C_{\max} .

84. Статистическая оценка t_{\max} не требуется. Однако если указывается, что быстрое высвобождение имеет клиническую значимость и влияет на начало действия или приводит к нежелательным реакциям, значимых различий в t_{\max} и его вариабельности между исследуемым и референтным лекарственными препаратами быть не должно.

85. Допустимые пределы биоэквивалентности лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует сузить (в соответствии с требованиями подраздела 10 настоящего раздела). Для лекарственных препаратов с высокой вариабельностью C_{\max} в случае наличия соответствующего обоснования эти границы могут быть расширены.

Статистический анализ

86. Главное значение для оценки биоэквивалентности имеет минимизация риска ложноположительного признания биоэквивалентности. Статистический анализ исследования биоэквивалентности должен подтвердить маловероятность клинически значимого различия между биодоступностью исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Процедуры статистической обработки следует оговорить в протоколе перед началом сбора данных.

87. В качестве основного критерия биоэквивалентности используют 90 процентные доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемых

фармакокинетических параметров исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата. Такой подход равносителен 2 односторонним проверкам нулевой гипотезы об отсутствии биоэквивалентности(о бионеквивалентности) при 5 процентном уровне значимости для каждого теста.

88. Сравнение исследуемых фармакокинетических параметров проводят с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для этого предварительно проводят логарифмическое преобразование данных (по основанию десятичного или натурального логарифма). После чего проводят дисперсионный анализ и на основе его результатов строят доверительные интервалы (в логарифмической шкале) для поиска различия между сравниваемыми лекарственными препаратами. Полученные доверительные интервалы подвергаются обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения. Использование непараметрических методов статистического анализа не допускается.

89. В протоколе исследования необходимо заранее предусмотреть выбор конкретной статистической модели анализа. Статистический анализ должен принимать во внимание источники вариабельности, способные повлиять на изучаемую переменную. В такой модели дисперсионного анализа принято использовать такие факторы, как последовательность, субъект последовательности, период и лекарственный препарат. В отношении всех этих факторов следует использовать фиксированные, а не случайные эффекты.

90. Общий принцип заключается в построении 90 %-ного доверительного интервала для величины

$$\mu_T - \mu_R$$

, который позволяет сделать вывод о фармакокинетической эквивалентности, если данный доверительный интервал находится в принятых границах признания биоэквивалентности.

Аналогичную процедуру следует использовать для сравнения параметров, полученных в результате исследования в равновесном состоянии или суммарного выведения с мочой, если это требуется.

91. Следует представить также данные по описательной статистике для показателя t_{max} . Если t_{max} считается клинически значимым, среднее значение и диапазон t_{max} следует сравнить между исследуемым и референтным лекарственным препаратом для исключения клинически значимых различий. Формальное статистическое сравнение требуется редко. Обычно размер выборки не рассчитывается, для получения необходимой статистической мощности для t_{max} . Если параметр t_{max} будет подвергаться статистическому анализу, то изучение должно основываться на непараметрических методах и проводиться с использованием непретобразованных

данных. Для повышения точности оценки t_{\max} необходимо взять достаточное количество образцов близких к ожидаемым максимальным концентрациям. Для показателей, описывающих фазу элиминации ($t_{1/2}$), требуется только описательная статистика.

92. Работа с резко выделяющимися значениями (выбросами) проводится в соответствии с требованиями изложенными в подразделе "Критерии исключения субъектов из анализа результатов исследования" настоящего раздела. Исключение данных только по причинам статистического и фармакокинетического характера не допустимо.

Исследования в нескольких группах

93. Если перекрестное исследование проведено в 2 и более группах субъектов, т.е. разбиение всей выборки на несколько групп, каждая из которых начинает участие в исследовании в разные дни (например, если из логистических соображений одновременно в клиническом центре можно провести исследование с участием ограниченного числа субъектов), в целях отражения многогруппового характера исследования необходимо модифицировать статистическую модель. В частности, в модели необходимо учесть тот факт, что периоды для первой группы отличаются от периодов для второй (и последующих) группы.

94. Если исследование проведено в двух и более группах и эти группы изучались в различных клинических центрах или в одном и том же центре, но были разделены большим промежутком времени (например, месяцами), возникает сомнение относительно возможности объединения результатов, полученных этих группах, в один анализ. Такие ситуации необходимо обсуждать с уполномоченным органом.

Если предполагается проведение исследования в нескольких группах из логистических соображений, об этом необходимо явно указать в протоколе исследования; при этом, если в отчете отсутствуют результаты статистического анализа, учитывающие многогрупповой характер исследования, необходимо представить научное обоснование отсутствия таких результатов.

Эффекты переноса

95. Не допускается использовать результаты проверки на эффект переноса для принятия каких-либо решений, влияющих на анализ (например, анализ данных, полученных только из первого периода исследования). Вероятность переноса может быть напрямую учтена при отборе образца биологической жидкости до приема лекарственного препарата во втором периоде исследования (и, если применимо, в последующих).

96. Если концентрация до приема лекарственного препарата превышает 5 % от C_{\max} , то сведения, полученные от субъекта в данном периоде, исключаются из

статистического анализа. Это значит, что в рамках двухпериодного исследования такой субъект выбывает из анализа. Продолжение исследования считается неприемлемым, если число подлежащих анализу субъектов оказалось менее 12. Данный подход не применим к исследованию эндогенных соединений.

Двухэтапный дизайн исследований биоэквивалентности

97. Исследование биоэквивалентности допускается проводить в два этапа. На первом этапе проводится исследование на начальной(первичной) группе субъектов с анализом полученных результатов. Если биоэквивалентность не подтверждается, то можно набрать дополнительную группу и объединить результаты, полученные в обеих группах для окончательного анализа. Если выбран такой подход, то нужно принять определенные меры, чтобы сохранить неизменной вероятность ошибки I рода для всего исследования, при этом статистические критерии остановки исследования необходимо четко определить до его начала. Анализ данных, полученных в ходе первого этапа, можно рассматривать как промежуточный, и оба анализа необходимо проводить по скорректированным уровням значимости. Для доверительных интервалов следует использовать скорректированную вероятность, равную не менее 90 %. Например, использование 94,12 %-ных доверительных интервалов для обоих анализов на первом этапе и для объединенных данных первого и второго этапов будет приемлемым, однако существует множество других вариантов, и выбор, какой уровень значимости (α) использовать для промежуточного анализа, является прерогативой спонсора. В протоколе необходимо заранее описать двухэтапный дизайн исследования наряду со скорректированным уровнем значимости.

98. При анализе объединенных данных, полученных в ходе двух этапов, фактор "этап" необходимо включить в модель дисперсионного анализа.

Представление данных

99. Для каждого из сравниваемых лекарственных препаратов необходимо представить все значения индивидуальных концентраций и фармакокинетических параметров, наряду с данными описательной статистики, включая геометрическое среднее, медиану, арифметическое среднее, стандартное отклонение, коэффициент вариации, максимальные и минимальные значения. Индивидуальные кривые "концентрация–время" следует представить на линейной и логарифмической шкалах. Необходимо описать метод получения фармакокинетических параметров из исходных данных и количество точек в терминальной логарифмической фазе, использованных для оценки константы скорости терминальной элиминации (которая используется для достоверной оценки

$AUC_{(0-\infty)}$

).

100. В качестве основных результатов статистического анализа изученных фармакокинетических параметров следует указывать точечные оценки и 90 %-ные доверительные интервалы для отношения средних значений.

Следует также прилагать стандартные результирующие таблицы дисперсионного анализа, включая результаты статистических тестов на все эффекты в использованной модели.

101. Отчет необходимо детализировать настолько, чтобы фармакокинетический и статистический анализы можно было воспроизвести, то есть включить точное время отбора образцов после приема лекарственного препарата, концентрации анализируемых веществ, значения фармакокинетических параметров каждого субъекта в каждом периоде исследования и схему рандомизации.

102. Необходимо подробно описать все случаи выбывания и исключения субъектов из исследования. По возможности, для каждого такого субъекта в отдельном документе необходимо представить данные о концентрации и фармакокинетических параметрах, но не включать их в общий статистический анализ. Биоаналитическую методику необходимо документировать до начала исследования (предварительная валидация) для последующего формирования валидационного отчета. Необходимо представить биоаналитический отчет в составе итогового отчета исследования биоэквивалентности. Он должен включать краткое описание использованной биоаналитической методики, результаты по всем градуировочным растворам (стандартам) и образцам для контроля качества. Необходимо представить достаточное количество хроматограмм или других исходных данных, охватывающих весь диапазон концентраций для всех градуировочных растворов (стандартов) и образцов для контроля качества, а также испытуемых (активных) образцов (все хроматограммы и другие первичные данные не менее чем от 20 % субъектов с соответствующими образцами для контроля качества и градуировочными растворами/стандартами циклов, относящихся к указанным субъектам).

103. Если в отношении определенной дозировки определенного лекарственного препарата проведено несколько исследований, часть из которых подтверждает его биоэквивалентность, а часть нет, всю совокупность данных необходимо рассматривать как единое целое. В расчет необходимо принимать только исследования, указанные в части III настоящих Правил. Наличие исследований, подтверждающих биоэквивалентность, не является поводом не рассматривать исследования, в которых она не подтверждена. Заявитель должен тщательно проанализировать все результаты и обосновать наличие биоэквивалентности. В качестве альтернативы в дополнение к отдельным исследованиям, по возможности, допускается проведение обобщенного

анализа всех исследований. Недопустимо обобщать исследования, не подтверждающие наличие биоэквивалентности, если исследования, подтверждающие биоэквивалентность, отсутствуют.

10. Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном

104. Допустимый интервал для AUC лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует сузить до 90,00-111,11 %. Поскольку C_{\max} занимает особое место с точки зрения эффективности, безопасности и мониторинга концентрации анализируемого вещества, допустимый интервал для данного параметра также следует сузить до 90,00-111,11 %. Привести исчерпывающее определение лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном невозможно, поэтому решение об отнесении действующего вещества к этой группе следует принимать, исходя из клинических особенностей действия и применения лекарственного препарата (при необходимости привлекая экспертов уполномоченных органов государств – членов Союза и (или) Экспертный комитет по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии).

11. Лекарственные препараты с высокой вариабельностью

105. Если внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетического параметра превышает 30 %, такие лекарственные препараты признаются высоко вариабельными. Если заявитель считает, что лекарственный препарат может обладать высокой вариабельностью по скорости и (или) степени абсорбции, рекомендуется проводить исследования с повторным (репликативным) перекрестным дизайном.

106. Лекарственные препараты с высокой вариабельностью, для которых большее различие в C_{\max} считается клинически незначимым (подтвержденное строгим клиническим обоснованием), ее оценка может осуществляться на основании расширенных интервалов. В этом случае критерий приемлемости для C_{\max} может быть расширен до 69,84-143,19 %. В целях расширения критерия приемлемости дизайн исследования биоэквивалентности должен быть повторным и в нем необходимо подтвердить, что вариабельность C_{\max} референтного лекарственного препарата в исследовании действительно превышает 30 %. Заявитель должен доказать, что вычисленная внутрииндивидуальная вариабельность достоверна, а не обусловлена выбросами. Возможность расширения допустимого интервала необходимо заранее оговорить в протоколе исследования.

107. Определение степени расширения интервала основано на внутрииндивидуальной вариабельности, полученной по результатам исследования

биоэквивалентности с использованием метода биоэквивалентности в среднем с масштабированием (scaled average bioequivalence) согласно формуле:

$$[U, L] = e^{(\pm k \times S_{WR})},$$

где:

U - верхняя граница интервала приемлемости;

L - нижняя граница интервала приемлемости;

k - регуляторная константа, принятая за 0,760;

S_{WR} - внутрииндивидуальное стандартное отклонение

логарифмически преобразованных значений C_{max} лекарственного препарата сравнения.

108. В приведенной таблице представлены границы интервалов признания биоэквивалентности, рассчитанные на основании описанной в пункте 107 настоящих Правил методологии в зависимости от различной степени вариабельности фармакокинетических параметров лекарственного препарата.

Внутрииндивидуальный CV (%) *	Нижняя граница	Верхняя граница
30	77,23	129,48
35	74,62	134,02
40	72,15	138,59
45	69,84	143,19
i50		

Примечание: * $CV (\%) = 100 \sqrt{e^{S_{WR}^2} - 1}$

109. Отношение геометрических средних фармакокинетических параметров должно находиться в пределах 80,00-125,00 %.

Расширение приемлемых границ биодоступности на основании внутри индивидуальной вариабельности не распространяется на AUC, границы которой вне зависимости от вариабельности должны быть ограничены интервалом 80,00-125,00 %.

110. При повторном дизайне используют 3-х или 4-х периодную перекрестную схему исследования.

IV. Тест сравнительной кинетики растворения in vitro

111. Методика выполнения ТКСР и основные требования по использованию фактора подобия (сходимости, f_2 -критерий) должны соответствовать требованиям, указанным в приложении № 5 к настоящим Правилам.

1. Тест сравнительной кинетики растворения *in vitro* как дополнение к исследованиям биоэквивалентности

112. Необходимо представить результаты ТКСР серий исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата, использованных в исследовании биоэквивалентности, в трех различных буферных средах (обычно при рН 1,2; 4,5 и 6,8) и среде, подлежащей использованию в выпускающих испытаниях лекарственного препарата (среда для контроля качества, включаемая в спецификацию (нормативный документ по контролю качества лекарственного препарата)). Исследование некоторых лекарственных форм, например, таблеток, диспергирующихся в полости рта, проводят в различных условиях. Отчет о результатах исследования следует представлять в виде профилей доли растворенного количества во времени с указанием средних значений и обобщающих статистик.

113. В отсутствие иных обоснований спецификации (нормативном документе по контролю качества лекарственного препарата) для контроля качества по показателю "Растворение" исследуемого лекарственного препарата следует составлять на основании профиля растворения серии исследуемого лекарственного препарата, подтвердившей биоэквивалентность референтному лекарственному препарату (в соответствии с требованиями приложения № 5 к настоящим Правилам).

Если результаты ТКСР, проведенного с различными сериями, не подтверждают ранее доказанную в исследованиях *in vivo* биоэквивалентность, то опираются на результаты исследований *in vivo*. Однако необходимо изучить и объяснить причины такого расхождения.

2. Тест сравнительной кинетики растворения в целях биоэвивера дополнительных дозировок

114. Обоснованность непроведения дополнительных исследований биоэквивалентности *in vivo* необходимо подтвердить выполненным надлежащим образом ТКСР. Если не указано иное, необходимо изучить растворение при различных значениях рН (обычно при рН 1,2; 4,5 и 6,8). Для всех представленных серий необходимо подтвердить сопоставимость профилей растворения *in vitro* между дополнительными дозировками и дозировками из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности, во всех условиях (с учетом требований приложения № 5 к настоящим Правилам).

115. При значениях рН, при которых ни для одной из дозировок не удается достичь полного растворения, условия проведения ТСКР между дозировками могут различаться. Однако для подтверждения того, что это обусловлено свойствами действующего вещества, а не лекарственной формы, необходимо провести сравнение с соответствующей дозировкой референтного лекарственного препарата. Кроме того, заявитель вправе подтвердить сопоставимость профилей для одинаковых доз (например, между двумя таблетками с дозировкой 5 мг и одной таблеткой с дозировкой 10 мг).

V. Отчет об исследовании

1. Отчет об исследовании биоэквивалентности

116. Отчет об исследовании биоэквивалентности должен содержать все необходимые сведения о протоколе исследования, проведении исследования и его анализе. Отчет должен быть составлен и подписан исследователем в соответствии с приложением № 1 к правилам надлежащей клинической практики Союза, утверждаемым Комиссией и приложением № 7 к настоящим Правилам. Структура отчета об исследовании биоэквивалентности должна соответствовать приложению № 7 к настоящим Правилам.

В отчете необходимо указать фамилии и имена ответственных исследователей, их место работы, место и длительность проведения исследования, сертификаты или заключения, составленные по результатам аудита (при наличии).

117. Отчет должен содержать подтверждение того, что выбор референтного лекарственного препарата соответствует требованиям подраздела 2 раздела III настоящих Правил. В частности, необходимо указать его торговое наименование, дозировку, лекарственную форму, номер серии, производителя, срок годности и страну, в которой был приобретен референтный лекарственный препарат.

118. В отчете необходимо указать наименование, состав, размер и номер серии, дату производства и, по возможности, дату истечения срока годности исследуемого лекарственного препарата.

Сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов, использованных в исследовании, прикладываются к отчету в виде приложения.

119. Сведения о концентрациях, фармакокинетических параметрах и результатах статистического анализа необходимо представить в объеме, предусмотренном подразделом "Представление данных" подраздела 9 раздела III настоящих Правил. Сокращение фармакокинетических параметров указывается в соответствии с приложением № 8.

2. Прочие требования к представлению результатов исследования биоэквивалентности в составе регистрационного досье

120. Заявитель должен представить подписанный им официальный документ, подтверждающий, что количественный состав и технология производства изученного в исследовании биоэквивалентности лекарственного препарата и лекарственного препарата, поданного на регистрацию, не отличаются. Необходимо приложить сравнительные профили растворения (в соответствии с разделом IV настоящих Правил и приложением № 7).

Отчет о валидации биоаналитического метода и аналитический отчет, подготовленный в соответствии с требованиями приложения № 6, необходимо включить в модуль 5 регистрационного досье лекарственного препарата.

121. По запросу необходимо представить данные (например, в виде электронного текстового файла с данными, разделенными запятыми или пробелами, или файла в формате Excel, или в ином формате по согласованию с уполномоченным органом), достаточные для воспроизведения фармакокинетического и статистического анализа, включая данные о времени отбора образцов, концентрации лекарственного препарата, значениях фармакокинетических параметров каждого субъекта в каждом периоде и схеме рандомизации.

VI. Объем исследований при внесении изменений в регистрационное досье

122. При изменении ранее одобренного состава или технологии производства, которые могут повлиять на биодоступность, проводятся исследования биоэквивалентности *in vivo*, если не представлено иных обоснований. Всякое представленное обоснование должно основываться на общих принципах, в частности, указанных в приложении № 4 к настоящим Правилам, или при установлении приемлемой (уровня А) *in vitro* – *in vivo* корреляции (IVIVC).

Если биодоступность измененного лекарственного препарата ранее изучена и установлена приемлемая (уровня А) корреляция между фармакокинетическими параметрами *in vivo* и кинетикой растворения *in vitro*, при сопоставимости профиля растворения *in vitro* между измененным лекарственным препаратом и ранее одобренным в тех же условиях испытания, которые использовались для установления корреляции, исследование биоэквивалентности проводить не требуется (в соответствии с приложением № 5).

123. При внесении изменений в регистрационные досье лекарственных препаратов, которые не являются воспроизведенными лекарственными препаратами (например, оригинальные, новые комбинации, хорошо изученное применение), для проведения исследования биоэквивалентности и ТСКР в качестве референтного лекарственного препарата служит ранее одобренный лекарственный препарат с прежним составом, местом производства, упаковкой и т. п.

124. При внесении изменений в досье воспроизведенного или гибридного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности в качестве препарата сравнения (компаратора, контроля) используется имеющаяся на рынке серия референтного лекарственного препарата. Если лекарственный препарат отсутствует на рынке, то сравнение допускается осуществлять с ранее одобренным составом (воспроизведенного или гибридного лекарственного препарата) с представлением соответствующего обоснования. При изменениях, не требующих исследования биоэквивалентности, следует руководствоваться рекомендациями и требованиями актов, входящих в право Союза, в сфере обращения лекарственных средств.

Примечание ИЗПИ!

В приложение 1 предусмотрены изменения решением Совета Евразийской экономической комиссии от 15.02.2023 № 22 (вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

**к исследованию биоэквивалентности различных лекарственных форм
лекарственных препаратов**

I. Общие положения

Если исследуемый лекарственный препарат содержит другую соль, сложный эфир, стереоизомер или их смесь, другое комплексное соединение или производное действующего вещества по сравнению с референтным лекарственным препаратом, то биоэквивалентность необходимо подтвердить с помощью исследований биоэквивалентности *in vivo*. Однако если действующее вещество исследуемого лекарственного препарата идентично действующему веществу референтного лекарственного препарата (или содержит соли со схожими свойствами, установленными в части III приложения № 4 к правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (далее соответственно – правила исследования биоэквивалентности, Союз, Комиссия)), то в некоторых случаях, описанных ниже и в приложении № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности, проведение исследований биоэквивалентности *in vivo* не требуется.

**II. Лекарственные формы для приема внутрь с немедленным
высвобождением системного действия**

В отсутствие условий для биоэвивера (в соответствии с требованиями приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности) в отношении таких лекарственных форм, как таблетки, капсулы и суспензии для приема внутрь необходимо проводить исследования биоэквивалентности. В отношении таблеток, диспергирующихся в полости рта, и растворов для приема внутрь применяются специальные, описанные ниже требования.

III. Таблетки, диспергирующиеся в полости рта

Таблетки, диспергирующиеся в полости рта (далее – ТДП), предназначены для быстрого растворения во рту. Если действующее вещество также растворяется в слюне и способно всасываться через слизистую оболочку ротовой полости, то время приема лекарственного препарата и его контакта со слизистой оболочкой являются важными факторами. После проглатывания высвободившегося действующего вещества из ТДП, покрытых оболочкой, в зависимости от состава лекарственного препарата, всасывание также происходит и в желудочно-кишечном тракте. Если можно подтвердить, что действующее вещество не всасывается из полости рта, а требует проглатывания для абсорбции из желудочно-кишечного тракта, то лекарственный препарат может удовлетворять критериям биоэвивера на основании биофармацевтической системы классификации (БКС) (в соответствии с требованиями приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности). Если это невозможно подтвердить, то необходимо проводить исследование биоэквивалентности у человека.

Если ТДП являются дополнительной (новой) лекарственной формой и (или) расширением линейки дозировок для иного состава лекарственного препарата для приема внутрь, то проводят трехпериодное исследование с целью оценить применение таблеток, диспергирующихся в полости рта, при одновременном приеме с водой или без нее. Однако если биоэквивалентность между ТДП, принятой без воды, и референтным лекарственным препаратом, запитого водой, показана в двухпериодном исследовании, то биоэквивалентность ТДП, запиваемой водой, считается доказанной.

Если ТДП по отношению к референтному лекарственному препарату, представляющему собой ТДП, является воспроизведенным или гибридным лекарственным препаратом, при планировании исследования следует придерживаться следующих требований:

а) если референтный лекарственный препарат допустимо как запивать, так и не запивать водой, то исследование биоэквивалентности должно проводиться без приема воды, поскольку это больше соответствует способу применения лекарственного препарата в реальных условиях. Это особенно важно, если действующее вещество растворяется и всасывается из полости рта. Если биоэквивалентность без приема воды подтверждена, то биоэквивалентность с одновременным приемом жидкости считается доказанной;

б) если референтный лекарственный препарат либо запивают, либо не запивают водой, то исследование биоэквивалентности проводится в соответствующих условиях (со стандартным двухпериодным перекрестным дизайном);

в) если референтный лекарственный препарат либо запивают, либо не запивают водой, а исследуемый лекарственный препарат предназначен для обоих способов приема, то сравнение проводят,

запивая и не запивая исследуемый лекарственный препарат водой, при этом лекарственный препарат применяется в соответствии с рекомендованным способом (трехпериодное исследование в 3 группах в 6 последовательностях).

В исследованиях по изучению ТДП, если последняя не запивается водой, рекомендуется непосредственно перед приемом лекарственного препарата смочить слизистую оболочку полости рта 20 мл воды. Прием жидкости в течение 1 часа после приема лекарственного препарата запрещен.

Исследование биоэквивалентности в отношении пленок, диспергирующихся в полости рта, пленок или защечных таблеток, таблеток подъязычных и таблеток жевательных проводится по аналогии с ТДП. Исследование биоэквивалентности необходимо проводить в соответствии с рекомендуемым способом применения исследуемого лекарственного препарата.

IV. Растворы для приема внутрь

Если исследуемый лекарственный препарат представляет собой водный раствор для приема внутрь и содержит ту же концентрацию действующего вещества, что и зарегистрированный раствор, то проведение исследований биоэквивалентности не требуется. Однако если вспомогательные вещества способны повлиять на моторику желудочно-кишечного тракта (например, сорбитол, маннитол и т.д.), абсорбцию (например, поверхностно активные вещества или соединения, влияющие на белки-переносчики), процесс растворения и всасывания (например, сорастворители) или стабильность действующего вещества *in vivo* и если различия между содержанием вспомогательных веществ должным образом не обоснованы прочими данными, то проводится исследование биоэквивалентности. Требования к вспомогательным веществам растворов для приема внутрь аналогичны условиям биоэвейвера (с учетом требований приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности).

Если биоэквивалентность исследуемого лекарственного препарата, являющегося раствором для приема внутрь, должна быть подтверждена по отношению к другому лекарственному препарату с немедленным высвобождением, то необходимо провести исследование биоэквивалентности.

V. Комбинированные лекарственные препараты

Требования по проведению исследования представлены в документе Союза по клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов. Условия биоэвивера в отношении комбинированных лекарственных препаратов изложены в части V приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэвиверентности.

VI. Лекарственные формы с немедленным высвобождением системного действия, не предназначенные для приема внутрь

Настоящий раздел, в частности, касается ректальных лекарственных форм. В отношении них, как правило, проводятся исследования биоэвиверентности. Если лекарственный препарат представляет собой раствор, который содержит действующее вещество в той же концентрации, что и зарегистрированный лекарственный препарат с тем же качественным и схожим количественным содержанием вспомогательных веществ, возможен биоэвивер (при этом могут применяться требования, аналогичные для растворов для приема внутрь). Положения данного подраздела не относятся к лекарственным препаратам для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы и хронические обструктивные болезни легких, а также к гормональным спреям для назального применения.

VII. Растворы для парентерального введения

Если исследуемый лекарственный препарат является водным раствором для внутривенного введения и содержит то же действующее вещество, что и зарегистрированный лекарственный препарат, то проведение исследования биоэвиверентности, как правило, не требуется. Однако если одно из вспомогательных веществ способно взаимодействовать с действующим веществом (например, с образованием комплексов) или другим образом влиять на его распределение, метаболизм и выведение, требуется проведение исследования биоэвиверентности. Его можно избежать, если сравниваемые лекарственные препараты содержат примерно одинаковое количество вспомогательных веществ и должным образом доказано, что имеющиеся различия в их содержании не влияют на фармакокинетику действующего вещества.

При других парентеральных путях введения, например, внутримышечном и подкожном, если исследуемый лекарственный препарат имеет одинаковый тип растворителя (например, водная или масляная среда), содержит то же действующее вещество в той же концентрации и те же вспомогательных вещества в схожих количествах, что и зарегистрированный лекарственный препарат, то проведение исследований биоэвиверентности не требуется. Более того, проведение исследования биоэвиверентности водных растворов с примерно

одинаковым содержанием вспомогательных веществ не требуется, если последние не влияют на вязкость.

VIII. Липосомальные, мицеллярные и эмульсионные лекарственные формы для внутривенного введения

1. Липосомальные лекарственные формы

Фармакокинетические особенности липосомальных препаратов для внутривенного введения требуют особых подходов подтверждения биоэквивалентности в соответствии с правом Союза.

2. Эмульсии

Эмульсии, как правило, не подлежат процедуре биовейвера. Однако при соблюдении нижеперечисленных условий процедура биовейвера возможна:

- а) лекарственная форма не предназначена для контролируемого высвобождения и (или) контролируемого распределения (векторной доставки);
- б) способ и скорость введения совпадают с таковыми для зарегистрированного лекарственного препарата.

В таких случаях качественный и количественный состав лекарственного препарата не должен отличаться от зарегистрированного; необходимо представить обоснованные данные, подтверждающие высокую схожесть физико-химических свойств, включая фракционный состав дисперсной липидной фазы и другие значимые характеристики эмульсии, в том числе поверхностные свойства (например, ж-потенциал и реологические свойства).

3. Лекарственные препараты липидов для внутривенного парентерального питания

Если в отношении этих лекарственных препаратов представлены обоснованные данные о сопоставимости физико-химических свойств, возможна процедура биовейвера. Различия в составе могут быть обоснованы свойствами и показаниями к применению таких лекарственных форм.

4. Мицеллообразующие препараты

Мицеллярные растворы для внутривенного введения могут рассматриваться как "комплексные" растворы, поэтому они не подпадают под биовейвер.

Однако при соблюдении ниже перечисленных условий биовейвер возможен:

- а) при разведении лекарственного препарата в соответствии с рекомендациями по его способу применения происходит быстрый распад мицелл, а лекарственная форма не предназначена для контролируемого высвобождения или распределения;

б) способ и скорость введения совпадают с зарегистрированным лекарственным препаратом;

в) вспомогательные вещества не влияют на распределение, метаболизм и выведение действующего вещества.

В таких случаях качественный и количественный состав мицеллярного раствора непосредственно перед введением не должен отличаться от зарегистрированного лекарственного препарата; необходимо представить обоснованные данные, подтверждающие схожесть физико-химических свойств. Например, критическая концентрация мицеллообразования, способность лекарственной формы к солубилизации (например, максимальная добавочная концентрация (Maximum Additive Concentration)), свободная и связанная фракция действующего вещества и размер мицелл.

Эти правила также применимы при незначительных изменениях качественного или количественного состава лекарственного препарата, при условии того, что такие изменения не затрагивают качественный или количественный состав поверхностно-активных веществ.

IX. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением системного действия

1. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь или трансдермального применения.

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь или трансдермального применения требуют проведения исследований биоэквивалентности в соответствии с актами, входящими в право Союза.

2. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для внутримышечного и подкожного введения.

При подтверждении биоэквивалентности в отношении суспензий или иных лекарственных форм, предназначенных для модификации высвобождения действующего вещества при его внутримышечном или подкожном введении, применяются требования к подтверждению биоэквивалентности внесосудистых лекарственных форм с модифицированным высвобождением (например, трансдермальных), согласно актам, входящим в право Союза.

X. Лекарственные препараты местного действия, применяемые местно или наружно

Правила по изучению лекарственных препаратов местного действия (при пероральном, назальном, легочном, глазном, накожном, ректальном, вагинальном и т.д. введении), отражены в других актах, составляющих право Союза.

Если исследуемый лекарственный препарат, представляющий собой раствор (например, капли глазные, спрей назальный (за исключением гормональных назальных спреев) или раствор для наружного применения), не отличается по виду среды растворения (водная или масляная) и содержит ту же концентрацию того же действующего вещества, что и зарегистрированный лекарственный препарат, то подтверждать эквивалентность между ними не требуется. Незначительные различия в содержании вспомогательных веществ допустимы, если значимые фармацевтические свойства исследуемого и референтного лекарственного препарата идентичны или аналогичны. Любые качественные или количественные различия в содержании вспомогательных веществ требуют обоснования с позиций их влияния на терапевтическую эквивалентность. При отсутствии оснований способ и пути введения должны соответствовать зарегистрированному лекарственному препарату.

Если после местного применения лекарственных препаратов для местного применения в силу системной абсорбции возникает риск системных нежелательных реакций, необходимо измерить системную экспозицию. Необходимо подтвердить, что системная экспозиция исследуемого лекарственного препарата не превышает таковую лекарственного препарата сравнения, т.е. верхняя граница 90 % доверительного интервала не должна превышать верхнюю границу приемлемости биоэквивалентности (125,00 %).

Ни один из лекарственных препаратов местного действия, применяемых местно или наружно, нельзя рассматривать в качестве воспроизведенного лекарственного препарата, поскольку они подпадают под определение гибридного лекарственного препарата.

XI. Газы

Если лекарственный препарат является газом для ингаляций, исследования биоэквивалентности не требуются.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ

к фармакодинамическим исследованиям в рамках изучения биоэквивалентности

1. Фармакодинамические исследования у здоровых добровольцев или пациентов могут быть использованы для установления эквивалентности между двумя лекарственными препаратами в случае, если фармакокинетический подход не применим. Исследование фармакодинамической эквивалентности может понадобиться, когда количественное определение содержания действующего вещества и (или) метаболитов в плазме или моче не может быть проведено с достаточной чувствительностью и прецизионностью. Кроме того, фармакодинамические исследования эквивалентности у человека необходимы, если измерение концентраций действующего вещества не может быть использовано в качестве суррогатных конечных точек для подтверждения эффективности и безопасности конкретного лекарственного препарата, например, для лекарственного препарата, оказывающего местное действие. Вместе с тем исследования местной доступности, основанные на фармакокинетических исследованиях, проведенные отдельно либо совместно с исследованиями растворения *in vitro*, могут рассматриваться в качестве суррогатных конечных точек для подтверждения эквивалентности с точки зрения биофармацевтического качества и высвобождения в месте действия для некоторых лекарственных препаратов, оказывающих местное действие. Кроме того, исследования биоэквивалентности также необходимы, чтобы подтвердить эквивалентность системной экспозиции (AUC) лекарственных препаратов при изучении системной безопасности.

2. Фармакодинамические исследования не рекомендованы в отношении лекарственных препаратов, действующее вещество которых проникает в системный кровоток. При этом для оценки системной экспозиции и установления биоэквивалентности можно использовать фармакокинетический подход. Это обусловлено тем, что фармакодинамические и клинические конечные точки характеризуются более низкой чувствительностью к выявлению разницы между лекарственными препаратами в отношении их биофармацевтических свойств, высвобождения и абсорбции. Поскольку кривые зависимости "доза – эффект" для фармакодинамических и клинических конечных точек обычно более пологие, чем соответствующие кривые зависимости фармакокинетических параметров от дозы, необходимо доказать достаточную аналитическую чувствительность исследования, то есть способность различать реакцию, полученную при применении разных доз. Важно проводить сравнения в дозах, вызывающих наиболее значимую реакцию, для определения которых может потребоваться проведение пилотного исследования. Фармакодинамические показатели имеют всегда большую вариабельность, чем фармакокинетические данные. Фармакодинамические показатели часто подвержены значительному влиянию эффекта плацебо, который добавляется к вариабельности и сложному дизайну исследования. В результате может потребоваться набор большого

числа пациентов для достижения достаточной статистической мощности. В сравнительные фармакодинамические исследования следует включать группу плацебо (третья группа).

3. При планировании, проведении и оценке результатов исследования должны соблюдаться следующие требования:

а) измеряемая реакция должна представлять собой фармакологический эффект, характеризующий эффективность и (или) безопасность лекарственного препарата;

б) методика оценки фармакологического эффекта должна быть валидирована с точки зрения правильности, прецизионности, воспроизводимости и специфичности;

в) исследуемый лекарственный препарат и референтный лекарственный препарат не должны вызывать максимальную реакцию в ходе исследования, поскольку может оказаться невозможным выявить различия между действующими веществами, применяемыми в дозах, которые вызывают эффекты, близкие к максимальным или максимальные, при этом изучение зависимости "доза – эффект" может быть необходимой частью такого исследования;

г) реакция должна измеряться количественно, предпочтительно двойным слепым методом и результаты должны регистрироваться с помощью подходящего оборудования, позволяющего воспроизводить и регистрировать результаты повторяющихся измерений, чтобы обеспечить фиксацию (документирование) фармакодинамических эффектов, которые заменяют измерения концентрации в плазме. Если такие измерения невозможны, можно провести регистрацию по валидированным оценочным шкалам. Если данные ограничены качественными показателями (категориальными данными), требуется выполнение специального статистического анализа;

д) субъекты, не реагирующие на лекарственный препарат, должны быть исключены из исследования после предварительного скрининга, и в протоколе должны быть указаны критерии, по которым идентифицируются реагирующие и не реагирующие субъекты;

е) в дизайне исследования должны быть учтены лежащая в основе патология и анамнез болезни и приведена информация о воспроизводимости исходных условий;

ж) следует использовать перекрестный дизайн, однако, если он непригоден, можно использовать параллельный дизайн. Отмывочный период между периодами применения препарата должен составлять не менее 5 периодов полужизни острого фармакологического эффекта. Продолжительность измерения острого фармакологического эффекта должна составлять не менее 3 периодов полужизни острого фармакологического эффекта.

4. Для воспроизведенного лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата принципы формирования выборки должны оставаться такими же, как описано в разделе 3 части III Правил проведения исследований

биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

5. В исследованиях, в которых регистрируют непрерывные переменные, изменение интенсивности действия лекарственного препарата, наблюдаемое в течение некоторого промежутка времени, может быть описано таким же образом, что и в исследовании для измерения концентрации действующего вещества в плазме. Можно вывести параметры, описывающие площадь под кривой "эффект – время" (AUEC), максимальную реакцию и время, когда происходит эта реакция.

6. Сравнение воспроизведенного лекарственного препарата и референтного препарата может быть выполнено путем:

проведения анализа дозовой зависимости или относительной активности, которая определяется как отношение активности исследуемого лекарственного препарата к активности референтного лекарственного препарата;

проведения анализа зависимости эффекта, который состоит из подтверждения эквивалентности (как минимум для 2 уровней доз) по фармакодинамической конечной точке.

Минимальным требованием для любого из указанных способов является оценка чувствительности. Для оценки чувствительности необходимо изучить не менее двух ненулевых уровней доз, при этом необходимо продемонстрировать, что один уровень превосходит другой. В связи с этим при отсутствии должного обоснования необходимо изучить более одной дозы обоих лекарственных препаратов. Важно, чтобы были изучены дозы, расположенные в верхней части кривой "доза – эффект". Дозы, находящиеся на нижних участках кривой, могут быть неубедительными для подтверждения эквивалентности, так как могут являться субтерапевтическими. В равной степени доза, расположенная на вершине кривой, может оказывать равнозначный эффект по сравнению с более высокими дозами, что также не может служить подтверждением эквивалентности.

Необходимо представить результаты с использованием обоих подходов. В обоих случаях для подтверждения эквивалентности полученные доверительные интервалы фармакодинамических параметров исследуемого и референтного лекарственного препарата должны быть расположены в пределах выбранных границ эквивалентности. Для относительной активности необходимо рассчитать 90 % доверительные интервалы (как и в исследованиях биоэквивалентности), в то время как 95 % доверительные интервалы рассчитываются для анализа зависимости эффекта.

Допустимый диапазон, который применяется в фармакокинетических исследованиях, в данном случае может быть неприменим. Для обоих подходов выбранный диапазон эквивалентности должен быть предусмотрен и тщательно обоснован в протоколе исследования.

7. Отчет о проведении фармакодинамического исследования эквивалентности составляется в соответствии с требованиями приложения № 7 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией с учетом особенностей фармакодинамических исследований.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ

к сравнительным клиническим исследованиям в рамках изучения эквивалентности

1. При некоторых обстоятельствах (например, для липосомальных лекарственных препаратов) кривые зависимости "концентрация в плазме – время" непригодны для оценки эквивалентности 2 лекарственных препаратов. Несмотря на то, что фармакодинамические исследования могут быть подходящим инструментом для установления эквивалентности, иногда указанные исследования не могут быть использованы из-за отсутствия значимых фармакодинамических параметров, которые могут быть достоверно измерены. В этом случае для подтверждения эквивалентности 2 лекарственных препаратов необходимо проведение клинических исследований. Предпочтительнее оценивать эквивалентность, проводя фармакокинетические исследования вместо клинических, так как последние обладают меньшей чувствительностью и могут потребовать включения значительного количества субъектов для достижения достаточной статистической мощности (например, для достижения достаточной статистической мощности, позволяющей обнаружить повышение реакции на исследуемый лекарственный препарат по сравнению с плацебо на 20 %, требуется 8600 пациентов, а чтобы продемонстрировать снижение риска на 16 %, необходимо привлечь 2600 пациентов с инфарктом миокарда).

2. Сравнительные клинические исследования, описанные в настоящих Требованиях, проводятся по 2 основным дизайнам: дизайн клинической эквивалентности и дизайн не меньшей эффективности.

3. Если целью клинического исследования является подтверждение клинической эквивалентности, должны применяться те же статистические принципы, что и для исследования биоэквивалентности. При этом для фармакодинамических и клинических конечных точек вместо обычно применяемых в фармакокинетических исследованиях 90 % доверительных интервалов необходимо использовать 95 % доверительные

интервалы. Число пациентов, включенных в клиническое исследование, будет зависеть от вариабельности измеряемых параметров и допустимого диапазона их колебаний и обычно намного больше, чем это требуется при исследовании биоэквивалентности.

В протоколе исследований эквивалентности должны быть четко определены следующие положения:

в качестве контрольных параметров выбирают значимые клинические конечные точки, на основании которых могут быть рассчитаны начало проявления реакции организма (если это подлежит измерению и клинически значимо) и ее интенсивность;

размеры границ признания эквивалентности следует определять на основе анализа ситуации, принимая во внимание конкретные клинические условия, например, естественное течение заболевания, эффективность доступных методов лечения и выбранные искомые параметры. В отличие от исследования биоэквивалентности (где используется стандартный допустимый диапазон) допустимый диапазон в клинических испытаниях не может быть стандартным для всех групп лекарственных препаратов и определяется для каждого терапевтического класса (и показания к применению) в индивидуальном порядке;

в настоящее время общепринятым для указанных клинических исследований эквивалентности является использование статистических методов, основанных на определении доверительных интервалов. Основная задача заключается в том, чтобы исследуемый лекарственный препарат не отличался от референтного более чем на строго заданную величину.

4. В дизайне таких исследований (по возможности) следует предусмотреть применение плацебо.

В некоторых случаях целесообразно включить в финальный сравнительный анализ конечные точки по оценке безопасности.

5. Требования к воспроизведенному лекарственному препарату и референтному лекарственному препарату должны соответствовать указанным в подразделе 2 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ

**к биоэквивалентности, основанному на биофармацевтической
системе классификации**

I. Общие положения

1. Биовейвер, основанный на биофармацевтической системе классификации (БКС), направлен на уменьшение количества исследований биоэквивалентности *in vivo*, то есть он может служить заменой биоэквивалентности *in vivo*. Проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* можно избежать, если эквивалентность *in vivo* подтверждается обоснованными данными, полученными *in vitro*.

Биовейвер, основанный на БКС, ограничен лекарственными препаратами для приема внутрь в твердых лекарственных формах системного действия с немедленным высвобождением, содержащими высоко растворимые действующие вещества с предсказуемой абсорбцией у человека, при условии, что эти действующие вещества имеют широкий терапевтический диапазон (с учетом требований подраздела 11 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией). При этом он неприменим к подъязычным, защечным лекарственным формам и лекарственным формам с модифицированным высвобождением. В отношении лекарственных форм, диспергирующихся в полости рта, данный подход применим, если исключена абсорбция из полости рта.

2. Биовейвер, основанный на БКС, предназначен для установления биоэквивалентности между определенными исследуемыми и референтными лекарственными препаратами. Принципы концепции биовейвера могут применяться для подтверждения биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, расширений оригинальных лекарственных препаратов, при внесении изменений в досье, требующих установления биоэквивалентности, для установления биоэквивалентности между лекарственными препаратами, применявшимися в начальных фазах клинических исследований, а также лекарственными препаратами, выводимыми на рынок.

II. Общие требования

3. Биовейвер, основанный на БКС, применим к лекарственному препарату с немедленным высвобождением при условии выполнения всех следующих требований:

а) действующее вещество хорошо растворимо и подвергается полной абсорбции (I класс по БКС) с учетом требований раздела III настоящих Требований;

б) с учетом специальных требований (в соответствии с подразделом 1 раздела IV настоящих Требований) характеристики растворения *in vitro* исследуемого и референтного лекарственных препаратов определяются как очень быстрые (>85 % в течение 15 минут) или быстрые (85 % в течение 30 минут);

в) качественный и количественный состав вспомогательных веществ, способных повлиять на биоэквивалентность, одинаковый. При этом, целесообразно использовать одинаковые вспомогательные вещества в сопоставимых количествах (в соответствии с требованиями подраздела 3 раздела IV настоящих Требований);

г) отсутствуют риски, связанные с вероятностью принять ошибочное заключение о возможности использования процедуры биовейвера, с учетом величины терапевтического индекса и клинических показаний к применению для действующего вещества в составе лекарственного препарата.

4. Биовейвер, основанный на БКС, также применим к лекарственному препарату с немедленным высвобождением при условии выполнения всех следующих требований:

а) действующее вещество хорошо растворимо и подвергается ограниченной абсорбции (III класс по БКС) с учетом требований раздела III настоящего приложения);

б) с учетом специальных требований (в соответствии с требованиями подраздела 1 раздела IV настоящих Требований) характеристики растворения *in vitro* исследуемого и референтного лекарственных препаратов определяются как очень быстрые (>85 % в течение 15 минут);

в) качественный и количественный состав вспомогательных веществ, способных повлиять на биоэквивалентность, одинаковый. При этом, целесообразно использовать одинаковые вспомогательные вещества в сопоставимых количествах (в соответствии с требованиями подраздела 3 раздела IV настоящих Требований);

г) отсутствуют риски, связанные с вероятностью принять ошибочное заключение о возможности использования процедуры биовейвера, с учетом величины терапевтического индекса и клинических показаний к применению для действующего вещества в составе лекарственного препарата.

5. Следует более критично подходить к оценке выполнения условий (например, место абсорбции, возможность взаимодействия с белками-переносчиками в месте абсорбции, состав вспомогательных веществ и терапевтические риски) в отношении лекарственных препаратов III класса по БКС, чем к препаратам I класса по БКС. Возможность регистрации лекарственного препарата, действующее вещество которого принадлежит III классу по БКС, без проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* необходимо согласовать с Экспертным комитетом по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии.

III. Действующее вещество

6. В целях описания свойств действующего вещества, подпадающего под концепцию биовейвера, достаточно литературных данных о соединениях, изложенных в реферируемых (цитируемых) научных изданиях и документах уполномоченных органов (организаций) в сфере обращения лекарственных средств.

7. Если действующие вещества исследуемого и референтного лекарственных препаратов одинаковые, возможен биовейвер. Биовейвер также возможен, если исследуемый и референтный лекарственные препараты содержат различные соли при условии их принадлежности к I классу по БКС (высокая растворимость и полная абсорбция в соответствии с требованиями подразделов 1 и 2 раздела III настоящих

Требований). Если исследуемый лекарственный препарат содержит сложные эфиры, стереоизомеры и их смеси, комплексы или производные действующего вещества референтного лекарственного препарата, биоэквивалентность невозможен, поскольку различия могут привести к различной биодоступности, не выявляемой с помощью экспериментов, используемых в концепции биоэквивалента, основанного на БКС.

Действующее вещество не должно обладать узким терапевтическим диапазоном (в соответствии с требованиями подраздела 11 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией).

1. Растворимость

8. Необходимо установить и проанализировать профиль рН-растворимости действующего вещества. Действующее вещество признается хорошо растворимым, если при температуре 37 ± 1 °С его максимальная однократная доза (для лекарственного препарата с немедленным высвобождением) полностью растворяется в 250 мл буферного раствора в диапазоне рН от 1 до 6,8. Для этого требуется провести исследование не менее чем с 3 буферными растворами с различными рН, находящимся в вышеуказанном диапазоне (предпочтительно при рН 1,2; 4,5 и 6,8) и, по возможности, при рКа, если рКа находится в указанном диапазоне рН. В целях однозначного определения классификационной принадлежности по растворимости могут потребоваться повторные испытания при каждом рН (например, метод встряхивания или другой подходящий). рН раствора следует определять до и после добавления действующего вещества в буфер.

9. При заявлении на регистрацию лекарственного препарата как биоэквивалента, основанный на БКС, рекомендуется подтвердить полную абсорбцию действующего вещества у человека. С этой целью под полным всасыванием понимают абсорбцию ≥ 85 %. Полное всасывание обычно обусловлено высокой проникающей способностью действующего вещества через кишечный барьер.

10. Наличие полного всасывания должно быть обосновано исследованиями у человека. В качестве обоснования допускается использовать результаты исследований: абсолютной биодоступности; материального баланса.

При использовании метода материального баланса для вычисления всосавшейся фракции необходимо удостовериться, что метаболиты, учтенные при расчете всосавшейся фракции, образовались после абсорбции. В связи с этим при расчете общей радиоактивности, экскретируемой с мочой, необходимо удостовериться, что в желудочном или кишечном соке не произошла частичная дегградация или биотрансформация неизмененного действующего вещества. Реакции I фазы (например,

окисление) или II фазы (например, конъюгация) метаболизма могут происходить лишь после абсорбции (не в желудочном или кишечном соке). Таким образом, основываясь на данных исследований материального баланса, всасывание признается полным, если общее содержание исходного соединения в моче и его метаболитов (прошедших I и (или) II фазы метаболизма) в моче и кале составляет ≥ 85 % от принятой дозы.

11. Кроме того, высоко растворимые действующие вещества с неполным всасыванием (III класс по БКС) также могут подпадать под биоэвейвер, если выполняются определенные требования к составу лекарственного препарата и профилю растворения *in vitro* (в соответствии с подразделом 3 раздела IV настоящих Требований). При отнесении соединений к I классу по БКС и отсутствии обоснованных доказательств в пользу их полного всасывания к ним также предъявляются более жесткие требования (например, проведение исследований биоэквивалентности *in vivo*, иных клинических исследований).

12. Одним из условий биоэквивалентности между водными растворами и твердыми лекарственными формами любого соединения, принимаемого внутрь, является отсутствие существенных различий в профиле абсорбции, обусловленных различиями в лекарственной форме с быстрым высвобождением.

Установленная биоэквивалентность между водной и твердой лекарственными формами немедленного высвобождения некоторого соединения, принимаемого внутрь, принимается в качестве подтверждения, поскольку свидетельствует о том, что ограничение абсорбции, обусловленное свойствами лекарственной формы лекарственного препарата (с немедленным высвобождением), является незначительным. Качественные исследования проницаемости *in vitro*, в том числе с использованием стандартных образцов, также свидетельствуют в пользу результатов, полученных *in vivo*.

IV. Лекарственный препарат

1. Проведение теста сравнительной кинетики растворения *in vitro*

13. При изучении свойств лекарственного препарата необходимо доказать немедленное высвобождение и сопоставимость исследуемых лекарственных препаратов, то есть подтвердить сопоставимую кинетику растворения *in vitro* между исследуемым и референтным лекарственными препаратами при физиологических значениях pH в условиях эксперимента. Однако это не позволяет установить корреляцию *in vitro/in vivo*. Кинетику растворения *in vitro* следует изучить в диапазоне pH 1,0-6,8 (не менее чем при 3 значениях pH: 1,2, 4,5 и 6,8). Дополнительные исследования могут потребоваться при pH с наименьшей растворимостью действующего вещества (следует представить обоснование отсутствия необходимости таких исследований). Использование каких-либо поверхностно-активных веществ не допускается.

14. Исследуемый и референтный лекарственные препараты должны соответствовать требованиям, изложенным в подразделе 2 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией. В соответствии с этими требованиями рекомендуется проводить исследование в отношении более чем 1 серии исследуемых лекарственных препаратов.

15. Сравнительные испытания растворения *in vitro* должны соответствовать требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза. В связи с этим необходимо представить подробное описание условий исследования и аналитических методик, включая данные по их валидации. Для статистической достоверности каждый эксперимент рекомендуется проводить с 12 пробами (образцами) лекарственного препарата. Стандартные условия исследования, включают:

прибор: лопастная мешалка или корзинка;

объем среды растворения: 900 мл или менее;

температура среды растворения: 37 ± 1 °C;

скорость вращения: лопастная мешалка – обычно 50 оборотов в минуту, корзинка – обычно 100 оборотов в минуту;

схема отбора проб: например, на 10, 15, 20, 30 и 45 минутах;

буферные растворы: pH 1,0 – 1,2 (обычно 0,1 М HCl или имитация желудочного сока без ферментов), 4,5 и 6,8 (или имитация кишечного сока без ферментов), pH должна регулярно контролироваться. Рекомендуется использовать буферные растворы по Фармакопее Евразийского экономического союза;

прочие условия: отсутствие поверхностно-активных веществ. Применение ферментов допускается в отношении желатиновых капсул или таблеток, покрытых желатиновой оболочкой.

16. Необходимо представить полный аналитический отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) *in vitro*, включая протокол исследования, сведения об исследуемых сериях и сериях сравнения, подробное описание экспериментальных условий, результаты валидации использованных методов, индивидуальные и средние значения, а также соответствующие обобщающие статистики и др. в соответствии с приложением № 7 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

2. Оценка результатов теста сравнительной кинетики растворения *in vitro*

17. Лекарственные препараты признаются очень быстрорастворимыми, если 85 % заявленного содержания действующего вещества растворяется в течение 15 минут. В

этом случае профили растворения исследуемого и референтного лекарственных препаратов признаются сопоставимыми без дальнейших математических расчетов.

Если процесс растворения со степенью высвобождения 85 % от заявленного содержания действующего вещества длится более 15 минут, но не превышает 30 минут, то необходимо доказать отсутствие значимых различий (сопоставимость). В целях подтверждения сопоставимости профилей растворения исследуемого и референтного лекарственных препаратов используют критерий f_2 (в соответствии с требованиями установленными приложением № 5 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией) или другие подходящие тесты. При этом объяснение различий в профилях растворения с клинических или терапевтических позиций нецелесообразно, поскольку испытание растворения не отражает корреляцию *in vitro/in vivo*.

3. Вспомогательные вещества

18. Несмотря на то, что влияние вспомогательных веществ, содержащихся в лекарственных формах с немедленным высвобождением, на биодоступность хорошо растворимых и полностью всасывающихся действующих веществ (то есть относящихся к I классу по БКС) считается маловероятным, его нельзя полностью исключать. В связи с этим во всех случаях (в том числе с действующим веществом I класса по БКС) в исследуемом лекарственном препарате рекомендуется использовать схожие количества тех же вспомогательных веществ, что и в референтном лекарственном препарате.

19. В целях исключения различного влияния на мембранные переносчики одним из условий биоэвивера в отношении действующего вещества III класса по БКС является отсутствие различий по качественному и высокая сопоставимость по количественному составу вспомогательных веществ в соответствии с критериями, приведенными в таблице.

Рекомендуемые критерии

для установления высокой сопоставимости лекарственных препаратов

по количественному составу вспомогательных веществ

Тип вспомогательного вещества	Отличия в процентах (по массе) от общей массы лекарственного препарата не более
Наполнители	±5,0 %
Разрыхлители	
крахмал	±3,0 %
иные вещества	±1,0 %
Связующие вещества	±0,5 %

Вещества, способствующие смазыванию (любриканы)	
стеарат магния или кальция	$\pm 0,25\%$
иные вещества	$\pm 1,0\%$
Вещества, способствующие скольжению	
тальк	$\pm 1,0\%$
иные вещества	$\pm 0,1\%$

Примечания. 1. Если вспомогательные вещества выполняют несколько функций (например, микрокристаллическая целлюлоза выполняет функцию наполнителя и разрыхлителя), то должен быть выбран наиболее жесткий критерий (в случае с микрокристаллической целлюлозой - $\pm 1\%$).

2. Концентрация вспомогательного вещества в 2 водных растворах лекарственных препаратов считается схожей, если разница составляет не более $\pm 10\%$.

3. Различия в содержании других вспомогательных веществ, имеющих функциональное назначение, не упомянутое в вышеприведенной таблице, требуют научного обоснования.

20. Как правило, с действующими веществами I или III класса по БКС необходимо использовать стандартные количества хорошо изученных вспомогательных веществ, а также проанализировать и объяснить их возможное влияние на биодоступность и (или) растворимость. Необходимо описать назначение каждого из вспомогательных веществ с обоснованием того, что количество каждого из них находится в приемлемом диапазоне. Необходимо описать все вспомогательные вещества, способные повлиять на биодоступность (например, сорбитол, маннитол, натрия лаурилсульфат и прочие поверхностно-активные вещества), с указанием их влияния на:

- а) моторику желудочно-кишечного тракта;
- б) подверженность взаимодействию с действующим веществом (например, комплексообразование);
- в) проникающую способность действующего вещества;
- г) взаимодействие с мембранными переносчиками.

21. Качественный и количественный состав вспомогательных веществ, доказано способных повлиять на биоэквивалентность, исследуемого и референтного лекарственных препаратов должны быть одинаковыми.

V. Комбинированные лекарственные препараты

22. Биовейвер, основанный на БКС, в отношении комбинированных лекарственных препаратов с немедленным высвобождением возможен, если все действующие вещества принадлежат I или III классу по БКС, а вспомогательные вещества соответствуют требованиям, изложенным в подразделе 3 раздела IV настоящих

Требований. В остальных случаях требуется проведение исследования биоэквивалентности *in vivo*.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

ТЕСТ

сравнительной кинетики растворения и сопоставимость профилей растворения

I. Общие аспекты теста сравнительной кинетики растворения во взаимосвязи с биоэквивалентностью

1. При разработке состава лекарственного препарата тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) служит инструментом установления биофармацевтических свойств лекарственного препарата, то есть свойств, способных повлиять на биодоступность. По завершении разработки состава лекарственного препарата и производственного процесса ТСКР используется для контроля качества масштабирования и промышленных серий, чтобы обеспечить как постоянство качества серий, так и сопоставимость профилей растворения с сериями, использованными в опорных клинических исследованиях. Кроме того, в отдельных случаях ТСКР может служить заменой исследованиям биоэквивалентности.

2. ТСКР может преследовать различные цели:

а) при экспертизе качества лекарственного препарата:

для получения характеристик серии, использованной в исследованиях биодоступности (биоэквивалентности) и опорных клинических исследованиях, чтобы обосновать спецификации (нормативный документ по контролю качества);

как инструмент контроля качества серий лекарственных средств в целях подтверждения постоянства производства;

для получения характеристик референтного лекарственного препарата, использованного в исследованиях биодоступности (биоэквивалентности) и опорных клинических исследованиях;

б) как замена исследований биоэквивалентности:

чтобы подтвердить (в определенных случаях) аналогичность различных составов исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата (биоэвейверы, например, при внесении изменений, изменении состава в ходе разработки лекарственного препарата и воспроизведенные лекарственные препараты, в соответствии с требованиями раздела IV Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического

союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией и приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией);

чтобы установить постоянство качества серий лекарственных препаратов (исследуемого и референтного лекарственного препарата), на которых будет основываться выбор соответствующих серий для использования в исследованиях *in vivo*.

3. Методы испытаний необходимо разработать применительно к каждому лекарственному препарату на основании общих и (или) частных фармакопейных требований. Если указанные требования не удовлетворительны и (или) не отражают процесс растворения и всасывания *in vivo* (биорелевантность), допустимо использовать альтернативные методы, при условии наличия у них достаточной дискриминационной способности, то есть способности улавливать разницу между сериями с приемлемой и неприемлемой биодоступностью лекарственного препарата в условиях *in vivo*. Необходимо всегда принимать во внимание современные сведения (включая взаимодействие характеристик лекарственного препарата, основанных на биофармацевтической системе классификации и вид лекарственной формы).

4. Для того чтобы получить полноценные профили растворения, интервалы между отбором проб должны быть достаточно частыми (не реже чем через каждые 15 минут). В период максимального изменения профиля растворения отборы проб рекомендуется осуществлять еще чаще. Для построения правильного профиля растворения быстро растворяющихся лекарственных препаратов, полное растворение которых укладывается в 30 минут, отборы проб необходимо осуществлять каждые 5 или 10 минут.

5. Если действующее вещество является хорошо растворимым, допускается предположение, что проблемы с биодоступностью не возникнут, если в дополнение к этому лекарственная форма быстро растворяется при физиологических значениях pH, а вспомогательные вещества не влияют на биодоступность. Напротив, если действующее вещество ограничено растворимо или малорастворимо, фактором, лимитирующим скорость всасывания, может стать растворимость лекарственной формы. Аналогичная ситуация возникает, если вспомогательные вещества влияют на высвобождение и последующее растворение действующего вещества. В таких случаях необходимо проводить ТСКР в различных условиях с соответствующей схемой отбора проб.

II. Сопоставимость профилей растворения

6. Результаты ТСКР и основанные на них выводы (например, в обоснование биоэвивера) признаются правильными, если построение профиля растворения основывалось на достаточном количестве временных точек.

7. В дополнение к требованиям, изложенным в разделе I настоящего приложения, в отношении лекарственных форм с немедленным высвобождением необходимо провести сравнение во временной точке "15 минут", чтобы выяснить, произошло ли полное растворение до опорожнения желудка.

Если в течение 15 минут растворилось более 85 % действующего вещества (от номинального количества), профили растворения признаются сопоставимыми без дальнейшей математической обработки данных.

Если 85 % действующего вещества растворилось в течение 30, а не 15 минут, то необходимы 3 временные точки: до истечения 15 минут, на 15-й минуте и в точке, когда степень высвобождения составляет около 85 %.

8. Рекомендации по лекарственным препаратам с модифицированным высвобождением изложены в соответствующих документах Союза.

9. Сопоставимость профилей растворения может быть определена с использованием фактора f_2 по следующей формуле:

$$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\overline{Q}_R(t) - \overline{Q}_T(t)]^2}{n}}} \right]$$

где:

f_2 - фактор подобия (сходимости);

n - количество временных точек;

$\overline{Q}_R(t)$

- среднее значение степени высвобождения (в процентах) действующего вещества в точке t [после начала исследования] из референтного лекарственного препарата;

$\overline{Q}_T(t)$

) - среднее значение степени высвобождения (в процентах) действующего вещества в точке t [после начала исследования] из исследуемого лекарственного препарата.

При использовании данной формулы необходимо определить степень высвобождения действующего вещества из исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата.

10. Оценка фактора подобия (сходимости) основана на следующих условиях:

а) минимальное количество временных точек - 3 (не считая нулевой точки отбора);

б) для обоих сравниваемых лекарственных препаратов выбираются

одинаковые временные точки;

в) для каждой временной точки необходимо минимум 12 значений степени высвобождения действующего вещества для обоих лекарственных препаратов;

г) для каждого из составов допускается не более одного случая превышения среднего значения степени высвобождения 85 %;

д) относительное стандартное отклонение (коэффициент вариации) для степени высвобождения действующего вещества в первой временной точке любого из лекарственных препаратов не должно превышать 20 %, а во всех последующих – не более 10 %.

11. Критерий приемлемости для фактора подобия (f_2) составляет от 50 до 100, что подтверждает сопоставимость профилей растворения.

В случае несоответствия критерию приемлемости по f_2 профили растворения можно сравнивать, используя альтернативные методы (например, расчет фактора различия f_1 , функцию распределения Вейбулла или сравнение степеней высвобождения в разных временных точках (например, по t-критерию Стьюдента)).

12. Методы, альтернативные расчету по f_2 , считаются приемлемыми, если они статистически корректны, а их использование достаточно обосновано.

13. Необходимо заранее определить и обосновать пределы приемлемости критерия сопоставимости, но при этом они не должны превышать 10 %. Кроме того, вариабельность растворения между данными исследуемого и референтного лекарственного препарата также должна быть сопоставимой, однако более низкая вариабельность для исследуемого лекарственного препарата является приемлемой.

Необходимо представить обоснование, что статистическое программное обеспечение прошло валидацию.

Необходимо дать подробное описание и объяснение всем действиям, предпринятым в ходе исследования, с представлением соответствующих обобщающих таблиц.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ

к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов

I. Общие положения

1. В настоящих Требованиях представлены указания по проведению валидации биоаналитических методик, использовавшихся для определения концентрации действующего вещества в биологических жидкостях (матрицах), полученных по

результатам токсикокинетических исследований и всех фаз клинических исследований. Поскольку методики связывания лиганда существенно отличаются от хроматографических аналитических методов, для валидации полимерсвязывающих методик (например, со связыванием лигандов) применяются отдельные правила, описанные в разделе V настоящих Требований.

В настоящих Требованиях описаны условия, при которых в дополнение к полной валидации биоаналитической методики необходимо провести частичную или перекрестную валидацию.

2. Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

"активные образцы" (incurred samples) – испытуемые образцы, полученные от субъектов или животных, которым вводили лекарственный препарат;

"анализируемое вещество" (analyte) – отдельное химическое соединение, подлежащее количественному определению, может представлять собой неизменное действующее вещество, биологическую молекулу или ее производное, метаболит и (или) продукт деградации в биологическом образце;

"аналитическая методика" (analytical procedure) – подробное описание каждого этапа и способа проведения анализа;

"аналитический диапазон" (calibration range) – интервал между высокой и низкой концентрацией (содержанием) анализируемого вещества в образце (включая указанные концентрации), для которых показано, что аналитическая методика удовлетворяет требованиям по прецизионности, правильности и постоянству функции отклика;

"аналитический цикл" (analytical run) – полный комплект испытуемых образцов с соответствующим количеством градуировочных растворов и образцов для контроля качества для их валидации. В один день может быть проведено несколько циклов; один цикл может длиться в течение нескольких дней;

"верхняя граница определяемых концентраций" (upper limit of quantification (ULOQ)) – наибольшее количество анализируемого вещества в образце, которое поддается количественному определению с заранее заданной правильностью и прецизионностью;

"внутренний стандарт (ВС)" (internal standard) – контрольное соединение (например, структурно схожий аналог или соединение, меченное стабильным изотопом), добавляемое к градуировочным растворам, образцам для контроля качества и испытуемым образцам в заранее установленных постоянных концентрациях с целью поправки на экспериментальную вариабельность при пробоподготовке и анализе образцов;

"градуировочный раствор (стандарт)" (calibration standard) – биологический образец, к которому добавили известное количество анализируемого вещества. Градуировочные растворы (стандарты) используют для построения градуировочной кривой;

"нижний предел количественного определения (НПКО)" (lower limit of quantification (LLOQ)) – наименьшее количество анализируемого вещества в образце, которое поддается количественному определению с заранее заданной правильностью и прецизионностью;

"номинальная концентрация" (nominal concentration) – теоретическая или ожидаемая концентрация;

"образец для контроля качества (КК)" (quality control (QC) sample) – образец, содержащий анализируемое вещество, используемый для оценки пригодности биоаналитической методики и оценки целостности и правильности результатов анализа испытываемых образцов в неизвестной концентрации из одной серии;

"перекрестная валидация" (cross validation) – сравнение валидационных параметров двух биоаналитических методик;

"повторный анализ активных испытанных образцов" (incurred sample reanalysis) – анализ части активных испытанных образцов с целью определения, насколько сопоставимы результаты первичного анализа;

"полная валидация" (full validation) – определение валидационных параметров, подлежащих использованию для анализа каждого анализируемого вещества в образце с помощью биоаналитической методики;

"правильность" (accuracy) – выражает близость полученных с помощью методики значений к номинальным концентрациям анализируемого вещества. Правильность оценивается по величине процентной меры правильности, рассчитанной как полученное значение истинное значение 100 %, и по относительной величине систематической погрешности;

"прецизионность" (precision) – степень разброса между сериями измерений, проведенных в заранее установленных условиях. Прецизионность характеризуется величиной относительного стандартного отклонения (отношение стандартного отклонения к среднему, выражаемое в процентах);

"селективность" (selectivity) – способность биоаналитической методики определять и различать исследуемое анализируемое вещество и внутренний стандарт в присутствии компонентов, которые могут содержаться в образце;

"специфичность" (specificity) – способность биоаналитической методики однозначно определять анализируемое вещество в присутствии других соединений (эндогенных или экзогенных) в биологическом образце;

"стабильность" (stability) – химическая стабильность анализируемого вещества в определенном образце в определенных условиях в течение определенного периода;

"стандартная операционная процедура" (Standard Operating Procedure) – документ, в котором содержится описание регулярно осуществляемых операций, значимых для качества исследования, и позволяющий проводить их правильно и единообразно;

"функция отклика" (response function) – функция, которая надлежащим образом описывает зависимость аналитического сигнала (например, площади пиков) от концентрации (содержания) анализируемого вещества в образце. Функция отклика определяется для аналитического диапазона;

"частичная валидация" (partial validation) – серии аналитических экспериментов, в которых после модификации валидированной биоаналитической методики часть параметров подвергаются валидации;

"эффект матрицы" (matrix effect) – прямое или не прямое влияние или воздействие на результаты анализа, обусловленные наличием в биологическом образце непредусмотренных анализом анализируемых веществ или иных влияющих на него веществ;

"эффект переноса" (carry over) – появление сигнала анализируемого вещества в холостом образце после проведения анализа образца с высокой концентрацией анализируемого вещества;

"якорные калибраторы" (anchor calibrators) – стандартные точки вне диапазона количественного определения, используемые с целью подбора нелинейной регрессии стандартной кривой в методах связывания лиганда.

3. Измерение концентрации действующего вещества в биологических образцах (например, сыворотке, плазме, крови, моче и слюне) — важный аспект разработки лекарственного препарата. Поэтому в целях получения надежных результатов используемые биоаналитические методики должны быть хорошо описанными, полностью валидированными и документированными.

В особых ситуациях допускается использовать более широкие, чем описанные в настоящих Требованиях, критерии приемлемости. В этом случае, основываясь на предполагаемом использовании методики, их следует установить предварительно.

4. Методы количественного определения концентрации биомаркеров, используемых в качестве фармакодинамических маркеров, в настоящих Требованиях не рассматриваются.

II. Валидация биоаналитической методики испытаний 1.

Требования, предъявляемые к стандартным образцам

5. Для приготовления градуировочных растворов, образцов для контроля качества и образцов для изучения стабильности в целях проведения валидации биоаналитической методики и анализа испытуемых образцов к холостому биологическому образцу (биологическому образцу, не содержащему анализируемого вещества), используя растворы стандартных образцов, добавляют исследуемые анализируемые вещества. В дополнение к этому при пробоподготовке для хроматографических методов допускается добавлять соответствующий внутренний стандарт (ВС).

6. Необходимо удостовериться в пригодности стандартного образца и ВС, поскольку их качество (чистота) может повлиять на результаты анализа и на результаты исследования. Поэтому стандартные образцы, используемые для валидации и анализа испытуемых образцов, должны быть получены из надежных и проверенных источников. К таким стандартным образцам относятся сертифицированные стандартные образцы, например, фармакопейные, коммерческие стандартные образцы или аттестованные стандартные образцы, приготовленные самостоятельно или внешней некоммерческой организацией. Для подтверждения чистоты и представления сведений об условиях хранения, сроке годности, номере серии стандартного образца необходим сертификат его анализа.

Если пригодность ВС подтверждена, например, отсутствием влияния анализируемого вещества и его примесей, то использование сертифицированных стандартных образцов ВС не требуется (в сертификатах анализа нет необходимости).

7. При применении в качестве биоаналитического метода масс-спектрометрии (далее – МС) по возможности следует использовать стабильные меченные изотопом ВС. При этом необходимо, чтобы меченый стандарт обладал высокой изотопной чистотой и в нем не происходили реакции изотопного обмена. Необходимо провести проверку на наличие незаявленных анализируемых веществ, при обнаружении последних следует оценить возможное их влияние на валидацию биоаналитической методики.

2. Полная валидация биоаналитической методики

8. Любая биоаналитическая методика, независимо от того новая она или известная, подлежит полной валидации.

Основной целью валидации биоаналитической методики является подтверждение ее надежности для определения концентрации анализируемого вещества в таких биологических образцах, как кровь, сыворотка, плазма, моча и слюна. Более того, если при пробоподготовке использовался антикоагулянт, его же необходимо использовать для валидации. Полная валидация, как правило, проводится для каждого вида животных и каждой разновидности биологических жидкостей, использованных в исследовании.

Если при проведении валидации биоаналитической методики затруднительно использовать ту же разновидность биологической жидкости, которая использовалась в рамках исследования, то при достаточном обосновании допустимо использовать альтернативные биологические образцы (например, модельную спинномозговую жидкость).

9. Основными характеристиками биоаналитической методики, необходимыми для подтверждения ее приемлемости и надежности аналитических результатов, являются селективность, нижний предел количественного определения, функция отклика и аналитический диапазон (воспроизводимость параметров градуировочной кривой),

правильность, прецизионность, влияние матрицы (эффекты матрицы (полнота элюирования)), стабильность анализируемых веществ в биологических образцах и стабильность анализируемого вещества (веществ) и ВС при хранении, в рабочих растворах, в извлечениях в течение всего периода хранения и пробоподготовки.

10. Изучению, как правило, подлежит одно анализируемое вещество или действующее вещество, но в некоторых случаях определяют концентрацию нескольких анализируемых веществ. Это могут быть как два разных вещества, так и исходное соединение с его метаболитами или энантиомеры (изомеры) действующего вещества. В таких случаях принципы валидации и анализа справедливы для всех исследуемых анализируемых веществ.

Селективность (избирательность)

11. Биоаналитическая методика должна обладать способностью дифференцировать анализируемое вещество и ВС от эндогенных компонентов матрицы и других компонентов образца. Селективность биоаналитической методики необходимо подтвердить, используя не менее 6 различных источников соответствующих холостых образцов, не содержащих анализируемого вещества (с экспериментальным подтверждением). В отношении редких разновидностей биологических образцов допустимо использовать меньшее количество источников. Отсутствие искажающего влияния компонентов холостого биологического образца, констатируется, как правило, если их сигнал по нижнему пределу количественного определения не превышает 20 % для анализируемого вещества и 5 % – для ВС.

В некоторых случаях может понадобиться исследование степени влияния метаболитов действующего вещества, а также продуктов деградации, образующихся при пробоподготовке, и одновременно применяемых лекарственных препаратов. На этапе валидации биоаналитической методики или на этапе анализа конкретного исследования и анализируемого вещества необходимо принять во внимание лекарственные препараты, применявшиеся исследуемой популяцией как сопутствующие.

12. Если применимо (для нестабильных метаболитов, например, кислых метаболитов в эфире, нестабильных N-оксидов или глюкуронидов, соединений с лактонной структурой), необходимо оценить возможность обратного преобразования метаболита в исходное анализируемое вещество на различных этапах анализа (включая процедуры пробоподготовки или в извлечении для МС-анализа). Необходимо установить степень обратного преобразования и проанализировать его влияние на результаты исследования. На ранних этапах разработки нового химического соединения, пока его метаболизм еще не изучен, такую оценку осуществить

невозможно. Тем не менее после получения в процессе разработки новых данных о метаболизме действующего вещества необходимо учитывать проблему обратного преобразования, что требует проведения частичной валидации.

В некоторых случаях достаточно сложно получить доступ к стандартным образцам исследуемых метаболитов. С другой стороны, обратное преобразование метаболита можно оценить, проводя повторный анализ активных образцов (образцов, содержащих анализируемые вещества, взятых от субъектов исследования или животных). Однако в этом случае нельзя исключить обратное преобразование в процессе пробоподготовки.

Влияние (эффект) переноса

13. При разработке методики необходимо принимать во внимание и минимизировать перенос анализируемого вещества от пробы к пробе. В процессе валидации необходимо оценить эффект переноса, вводя холостые образцы после образцов с высокой концентрацией или градуировочных растворов верхних уровней количественного определения. Перенос в холостой образец после стандартного раствора с высокой концентрацией не должен превышать 20 % величины нижнего предела количественного определения (НПКО), как это указано в подразделе "Нижний предел количественного определения" настоящего раздела) и 5 % – для ВС. Если очевидно, что перенос неизбежен, исследуемые образцы не рандомизируют. Для того чтобы перенос не повлиял на правильность и прецизионность, необходимо в ходе валидации предусмотреть специальные меры (например, после образцов с ожидаемой высокой концентрацией и до начала анализа очередного испытуемого образца вводить холостые образцы). Нижний предел количественного определения

14. Нижний предел количественного определения (НПКО) есть наименьшая концентрация анализируемого вещества в образце, которая поддается надежному количественному определению с приемлемой правильностью и прецизионностью. НПКО считается наименьшим градуировочным стандартным образцом (как это указано в подразделах "Правильность" и "Прецизионность" настоящего раздела). При этом сигнал анализируемого вещества из образца с НПКО должен не менее чем в 5 раз превосходить величину сигнала холостого образца. НПКО необходимо адаптировать к ожидаемым концентрациям и цели исследования (например, в исследовании биоэквивалентности НПКО не должен быть выше, чем 5 % от C_{\max} (минимальной величины C_{\max} из всей выборки субъектов)).

Градуировочная кривая (линейность)

15. Необходимо оценить функцию отклика градуировочной кривой для всех концентраций анализируемого вещества, при этом изучению подлежит определенный диапазон концентраций. Градуировочные стандартные образцы готовят путем

добавления анализируемого вещества с известными концентрациями к холостой пробе с использованием той же ее разновидности, которая будет получена в исследовании. Каждому анализируемому веществу, изучаемому при валидации биоаналитической методики, и каждому аналитическому циклу должна соответствовать отдельная градуировочная кривая.

В идеале до начала проведения валидации биоаналитической методики необходимо установить ожидаемый диапазон концентраций. Этот диапазон должен перекрываться аналитической областью применяемой методики, задаваемой НПКО как наименьшего градуировочного стандарта и верхним пределом количественного определения (ВПКО) как наибольшего градуировочного стандарта. Диапазон необходимо задать с целью надлежащего описания фармакокинетики изучаемого анализируемого вещества.

16. Помимо холостого образца (подвергнутого обработке биологического образца, не содержащего анализируемого вещества или ВС) и нулевых образцов (подвергнутых обработке биологических образцов, содержащих ВС) необходимо использовать не менее 6 различных градуировочных концентраций. Каждый градуировочный стандарт допускается анализировать повторно.

17. Необходимо использовать зависимость, которая просто и надежно позволяет описать функцию отклика аналитического сигнала от концентрации анализируемого вещества. При вычислении параметров градуировочной кривой холостые и нулевые образцы не учитывают.

18. В отчете необходимо описать параметры градуировочной кривой (для линейной регрессии - угол наклона и свободный член (при необходимости последнего)). В дополнение к этому наряду с рассчитанными средними значениями правильности необходимо представить экспериментально рассчитанные концентрации градуировочных стандартов. В отчете необходимо представить все имеющиеся или приемлемые кривые (но не менее 3), полученные в ходе валидации.

19. Экспериментально рассчитанные концентрации градуировочных стандартов должны лежать в пределах $\pm 15\%$ от номинальных значений (за исключением НПКО, для которых эти значения могут находиться в пределах $\pm 20\%$). Этому критерию должны соответствовать не менее 75% градуировочных стандартов в не менее чем 6 различных концентрациях. Если используются повторности, этим критериям (в пределах $\pm 15\%$ или $\pm 20\%$ для НПКО) должны соответствовать не менее 50% испытанных образцов для каждой концентрации градуировочных стандартов. Если градуировочный стандарт не соответствует этим критериям, его необходимо исключить, а градуировочную кривую пересчитать без учета этого стандарта (в том числе провести повторный регрессионный анализ). Если все повторности градуировочных стандартов НПКО или ВПКО были забракованы, то валидацию соответствующей серии градуировочных растворов не проводят. При этом необходимо установить причины браковки, а методику при необходимости доработать. Если

валидация следующей серии также не проходит, то до начала новой валидации необходимо пересмотреть методику.

20. Несмотря на то, что градуировочную кривую желательно строить с использованием свежеприготовленных образцов, при наличии надлежащих данных по стабильности допускается использовать ранее приготовленные и подвергшиеся хранению градуировочные образцы.

Правильность

21. Правильность аналитической методики выражает близость полученных с помощью нее значений к номинальным концентрациям анализируемого вещества (как правило, она выражается в процентах). Правильность необходимо оценивать по образцам для контроля качества (КК) – образцам, к которым добавлено заранее известное количество анализируемого вещества. Образцы для КК готовят независимо от градуировочных стандартов, используя различные предварительно приготовленные исходные растворы.

22. Образцы для КК анализируют по градуировочной кривой, экспериментальные значения концентраций сравнивают с номинальными. Правильность в отчете выражают в виде процента от номинальных значений. Правильность необходимо определять по концентрациям образцов для КК, получаемым как внутри 1 цикла (правильность внутри цикла), так и в разных циклах (правильность между циклами).

С целью оценки любых временных тенденций внутри 1 цикла целесообразно подтвердить правильность и прецизионность анализа образцов для КК не менее чем в 1 цикле, соответствующем по величине планируемому аналитическому циклу для испытываемых образцов.

Правильность внутри цикла

23. Правильность внутри цикла определяют путем анализа внутри 1 цикла не менее 5 образцов одной концентрации не менее чем для 4 различных концентраций, входящих в диапазон применения методики. Рекомендуемые концентрации: НПКО;

тройная величина НПКО (нижний уровень);

около 30 - 50 % от верхней границы определяемых концентраций (средний уровень)

;

не менее 75 % от верхней границы определяемых концентраций (верхний уровень).

Среднее значение рассчитанных концентраций должно находиться в пределах ± 15 % от номинальных значений для образцов для КК; однако для НПКО пределы допускается расширить до ± 20 % от номинальных значений.

Правильность между циклами

24. Для валидации правильности между циклами необходимо оценить НПКО, нижний, средний и верхний уровни образцов для КК из не менее чем из 3 проанализированных циклов, проведенных в течение не менее чем 2 различных дней. Среднее значение рассчитанных концентраций должно находиться в пределах $\pm 15\%$ от номинальных значений для образцов для КК; для НПКО пределы допускаются расширить до $\pm 20\%$ от номинальных значений.

25. В отчет о валидации методики при определении правильности и прецизионности необходимо включить все полученные результаты, за исключением документированных промахов.

Прецизионность

26. Прецизионность аналитической методики – это степень близости результатов между отдельными повторными измерениями, выражающаяся в виде относительного стандартного отклонения (коэффициента вариации). Прецизионность необходимо подтвердить для НПКО, нижнего, среднего и верхнего уровней концентрации образцов для КК как внутри 1 цикла, так и между разными циклами, то есть для тех же циклов и данных, что и при подтверждении правильности.

Прецизионность внутри цикла

27. При оценке прецизионности внутри цикла необходимо использовать не менее 5 образцов одной концентрации для НПКО, нижнего, среднего и верхнего уровней концентрации образцов для КК внутри одного цикла. Относительное стандартное отклонение внутри 1 цикла не должно превышать 15% для образцов для КК, для НПКО оно не должно превышать 20% .

Прецизионность между циклами

28. При оценке прецизионности между циклами необходимо определить НПКО, нижний, средний и верхний уровни концентраций образцов для КК не менее чем из 3 проанализированных циклов, проведенных в течение не менее чем 2 различных дней. Относительное стандартное отклонение между циклами не должно превышать 15% для образцов для КК, для НПКО оно не должно превышать 20% .

Отсутствие влияния разбавления образцов

29. Степень разбавления образцов не должна влиять на параметры правильности и прецизионности методики. По возможности валидацию разбавления образцов необходимо проводить путем добавления к матрице анализируемого вещества в концентрации выше верхней границы определяемых концентраций и разведения полученного образца холостой пробой (не менее 5 определений на каждое разбавление)

. Правильность и прецизионность должны находиться в пределах установленных критериев приемлемости (не более $\pm 15\%$). Аналитический диапазон (диапазон применения) должен включать в себя разбавление, применяемое к испытуемым образцам.

30. Оценку диапазона применения можно произвести в рамках частичной валидации. Допускается использовать иную матрицу, если показано, что она не влияет на прецизионность и правильность.

Эффект матрицы

31. При применении МС-методик необходимо оценить эффект матрицы, используя не менее 6 серий холостых образцов от разных субъектов (источников).

32. Путем вычисления отношения максимальной площади пика в присутствии матрицы (определяется путем анализа подготовленного холостого образца с добавленной известной концентрацией анализируемого вещества) к максимальной площади пика в отсутствие матрицы (чистый раствор анализируемого вещества в той же концентрации) для каждой серии матрицы для всех анализируемых веществ и ВС необходимо рассчитать эффект матрицы (ЭМ). Необходимо рассчитать нормализованный ЭМ по ВС (как частное от деления ЭМ анализируемого вещества на ЭМ ВС). Относительное стандартное отклонение нормализованного ЭМ по ВС, рассчитанное для 6 биологических образцов, не должно превышать 15%. Измерения осуществляют для нижнего и верхнего уровня концентраций образцов для КК.

При неприменимости такого подхода (например, при пробоподготовке в режиме реального времени) необходимо оценить вариабельность откликов между сериями путем анализа не менее 6 серий матрицы, в которую добавлено анализируемое вещество на нижнем и верхнем уровнях концентрации образцов для КК. В отчете о валидации необходимо представить площади пиков анализируемого вещества и ВС, а также рассчитанные концентрации каждого образца. Относительное стандартное отклонение для серии не должно превышать 15%.

33. Если матрица малодоступна, допускается использовать менее 6 различных серий матриц, однако такой подход необходимо обосновать. В этом случае также необходимо оценить эффект матрицы.

34. Если лекарственный препарат, предназначенный для парентерального введения субъектам исследования или животным, содержит вспомогательные вещества, способные вызвать эффект матрицы (например, полиэтиленгликоль или полисорбат) эффект матрицы в дополнение к холостой матрице оценивают, используя матрицу, содержащую указанные вспомогательные вещества. Если не доказано, что указанные вспомогательные вещества подвергаются метаболизму или биотрансформации *in vivo*, матрицу для анализа получают от субъектов исследования или животных, которым вводили эти вспомогательные вещества. Влияние вспомогательных веществ можно

оценить путем вычисления ЭМ или проведения исследования посредством разведения испытуемого образца с высокой концентрацией в холостой матрице, не содержащей вспомогательные вещества.

35. В дополнение к стандартным биологическим образцам эффектматрицы рекомендуется оценивать на "нестандартных" образцах (например, образцах гиперлипидемической плазмы или плазмы, полученной из крови, подвергшейся гемолизу). Если анализу подлежат образцы от особых групп пациентов (например, с почечной или печеночной недостаточностью), эффект матрицы рекомендуется оценить, используя биологические образцы от таких пациентов.

Стабильность

36. Чтобы удостовериться, что каждый этап пробоподготовки и последующего анализа образцов, а также условия их хранения не повлияли на постоянство сохранения концентрации анализируемого вещества, проводят исследование стабильности.

37. Стабильность необходимо оценить для каждого этапа аналитической методики, то есть получить доказательства того, что условия, для которых проведены исследования стабильности (например, вид биологического образца, наличие антикоагулянта, материал контейнера (упаковки), хранение и условия анализа) аналогичны реальным условиям анализа испытуемых образцов. Ссылка на литературные источники не является достаточным условием.

38. Стабильность анализируемого вещества в исследуемом образце оценивают, используя образцы нижнего и верхнего уровня концентрации для КК, которые исследуют сразу после их пробоподготовки и после хранения в условиях, в которых проводится работа с испытуемыми образцами. Образцы для КК, как правило, анализируют по градуировочной кривой, рассчитанной по свежеприготовленным градуировочным растворам. Полученные концентрации сравнивают с номинальными. Правильность для каждой из концентраций (для средних значений) должна находиться в пределах $\pm 15\%$ от номинального значения.

39. Необходимо, учитывая линейный диапазон и диапазон определения детектора, испытать стабильность исходных и рабочих растворов после соответствующих разведений.

40. Исследования стабильности необходимо проводить при различных условиях хранения (например, используя подход "наихудшего случая"), по срокам равным или превышающим сроки хранения фактических анализируемых исследуемых образцов.

41. Необходимо провести следующие испытания стабильности:

а) стабильность исходных и рабочих растворов анализируемого вещества и ВС;

б) стабильность замороженного и размороженного биологического образца, содержащего анализируемое вещество (перемещенного из условий заморозки в

комнатную температуру или температуру условий пробоподготовки не менее чем в 3 циклах "замораживания - размораживания");

в) краткосрочная стабильность анализируемого вещества в биологическом образце при комнатной температуре или температуре условий пробоподготовки;

г) естественное хранение биологического образца, содержащего анализируемое вещество (в замороженном виде).

42. Кроме того необходимо провести следующие испытания (если применимо):

а) стабильность образца после пробоподготовки при комнатной температуре или в условиях хранения, которые будут использоваться вовремя анализа;

б) стабильность подвергшихся пробоподготовке образцов в устройстве для автоматического ввода пробы при температуре инжектора или автодозатора.

43. Изучение стабильности при замораживании и размораживании. Образцы для КК хранят замороженными в морозильной камере при предусмотренной температуре и затем размораживают при комнатной температуре или температуре пробоподготовки. После полного размораживания образцы заново замораживают в тех же условиях. В каждом цикле образцы должны находиться в замороженном состоянии в течение по меньшей мере 12 часов. Количество циклов изучения стабильности "замораживания – размораживания" должно быть равным или превышать количество таких циклов для испытываемых образцов.

44. Изучение естественного хранения замороженного биологического образца, содержащего анализируемое вещество. Образцы для КК необходимо заморозить в тех же условиях и хранить в таких условиях столько же, сколько и испытываемые образцы, или дольше. В отношении низкомолекулярных органических соединений допускается использовать подход, основанный на исследовании крайних вариантов (метод брекетинга), например, если стабильность подтверждена при температурах минус 70 и минус 20 °С, исследовать стабильность при температурах, попадающих в этот диапазон, не требуется. Стабильность крупных молекул (например, пептидов и белков) необходимо подтвердить для каждой из температур, при которых будет осуществляться хранение биологических образцов. В дополнение к образцам для КК допускается использовать испытываемые образцы, однако использование только испытываемых образцов является недостаточным, поскольку номинальные концентрации анализируемого вещества в них неизвестны. Результаты изучения стабильности при естественных условиях хранения должны быть получены до составления отчета.

45. Изучение стабильности исходных и рабочих растворов. Подтверждать стабильность рабочих растворов для каждой концентрации не требуется, допускается ограничиться подтверждением стабильности крайних вариантов (методом брекетинга). Подтверждать стабильность внутренних стандартов, меченных стабильными изотопами, не требуется, если подтверждено, что в условиях, для которых

подтверждена стабильность анализируемого вещества, не происходит реакций изотопного обмена.

46. В отношении исследования с несколькими анализируемыми веществами, включая отдельные исследования биоэквивалентности, необходимо подтвердить стабильность каждого анализируемого вещества в биологическом образце, содержащем все анализируемые вещества.

47. В целях подтверждения того, что определяемые аналитической методикой концентрации анализируемого вещества отражают его истинное содержание в биологических образцах субъекта исследования в момент их отбора, необходимо изучить стабильность анализируемого вещества в биологическом образце, полученном сразу после отбора образцов и в течение последующей пробоподготовки вплоть до помещения его в условия хранения. Необходимость подтверждения такой стабильности следует рассматривать в частном порядке, ориентируясь на химическую структуру анализируемого вещества.

3. Частичная валидация

48. При незначительных изменениях ранее валидированной аналитической методики (в зависимости от характера таких изменений) в проведении полной валидации, как правило, нет необходимости. К изменениям, в отношении которых допускается проведение частичной валидации, относятся трансфер биоаналитической методики в другую лабораторию, замена оборудования, изменение диапазона применения, ограниченный объем биологических образцов, изменение разновидности биологического образца или вида животного, замена антикоагулянта, изменение процедуры пробоподготовки, условий хранения и др. В отчете необходимо отразить все произошедшие изменения и обосновать объем повторной или частичной валидации.

Объем частичной валидации может предполагать объем работ начиная с минимального объема, заключающегося только в выполнении оценки прецизионности и правильности внутри цикла, и заканчивая проведением полной валидации.

4. Перекрестная валидация

49. Если данные получены с помощью разных методов (методик) в рамках группы исследований или в рамках одного исследования в различных лабораториях с использованием одной и той же методики, необходимо сравнить полученные данные и провести перекрестную валидацию использованных методов (методик). В рамках многоцентрового исследования различия в пробоподготовке или использование иного аналитического метода может привести к различным результатам. По возможности перекрестную валидацию необходимо провести до анализа испытуемых образцов. В

рамках перекрестной валидации необходимо провести анализ образцов для КК или испытуемых образцов с помощью всех использованных аналитических методов (методик). Полученные с помощью различных методов (методик) средние значения правильности для образцов для КК не должны различаться более чем на $\pm 15\%$, однако при достаточном обосновании они могут различаться на большую величину. Погрешность между двумя значениями испытуемых образцов должна укладываться в диапазон 20 % от их среднего значения не менее чем для 67 % повторностей.

III. Анализ испытуемых образцов

50. По завершении полной валидации аналитической методики приступают к анализу испытуемых образцов. До начала анализа испытуемых образцов необходимо провести проверку пригодности биоаналитической методики.

51. С целью обеспечения приемлемости аналитического цикла пробоподготовку испытуемых образцов, образцов для КК и градуировочных растворов необходимо осуществлять в соответствии с валидированной аналитической методикой.

1. Аналитический цикл

52. Аналитический цикл состоит из холостого образца (подвергнутого обработке биологического образца, не содержащего анализируемого вещества или ВС) и нулевого образца (подвергнутого обработке биологического образца, содержащего ВС), градуировочных растворов не менее чем в 6 концентрациях, образцов для КК не менее чем в 3 концентрациях (нижний, средний и верхний уровни) в 2 повторностях (или не менее 5 % от количества испытуемых образцов в зависимости от того, что больше) и испытуемых образцов, подлежащих анализу. Если номинальные концентрации исходных растворов не установлены, градуировочные растворы и образцы для КК необходимо готовить отдельно, используя разные приготовленные исходные растворы. Все образцы (градуировочные растворы, образцы для КК и испытуемые образцы) подлежат пробоподготовке как единая серия образцов в порядке, в котором они должны анализироваться. Единая серия представляет собой образцы, подлежащие пробоподготовке в одно и то же время, то есть последовательной непрерывной обработке одним и тем же аналитиком с использованием одинаковых реактивов в сходных условиях. Следует избегать анализа отдельно приготовленных образцов в качестве нескольких серий в одном аналитическом цикле. Если этого избежать не удастся (например, вследствие ограничений по стабильности при пробоподготовке) то каждая серия должна включать в себя образцы для КК как минимум 3 уровней концентрации (нижнего, среднего и верхнего). В стандартной операционной процедуре

(далее – СОП) или рабочих документах по исследованию необходимо заранее установить критерии приемлемости для всего аналитического цикла и его отдельных серий.

53. В целях снижения вариабельности результатов анализ всеобразцов от 1 субъекта в исследованиях биоэквивалентности рекомендуется осуществлять в рамках 1 аналитического цикла. Образцы для КК необходимо распределить по циклу таким образом, чтобы доказать правильность и прецизионность для всего цикла.

2. Критерии приемлемости аналитического цикла

54. В протоколе, плане исследования или в СОП необходимо установить критерии приемлемости или неприемлемости аналитического цикла. Если весь цикл состоит из нескольких серий, критерии приемлемости должны распространяться на весь цикл и (или) на каждую серию в отдельности. Цикл может быть приемлемым несмотря на неприемлемость серии в связи с несоблюдением критериев.

55. Необходимо установить следующие критерии приемлемости аналитического цикла:

а) экспериментально рассчитанные концентрации градуировочных растворов должны находиться в пределах $\pm 15\%$ от номинальных значений (за исключением НПКО, для которых эти значения могут находиться в пределах $\pm 20\%$). Этому критерию должны соответствовать не менее 75 % градуировочных растворов, как минимум для 6 различных концентраций. Если результат для градуировочного раствора не соответствует этим критериям, этот результат должен быть исключен, а градуировочная кривая должна быть пересчитана без учета этого результата (повторный регрессионный анализ). Если отклоненный результат относится к градуировочному раствору с уровнем НПКО, то для такого аналитического цикла в качестве НПКО будет служить следующий наименьший приемлемый градуировочный раствор из диапазона линейности. Если результат для градуировочного раствора с максимальной концентрацией неприемлем, то для такого аналитического цикла в качестве ВПКО будет служить следующий наибольший приемлемый градуировочный раствор из диапазона линейности. Пересчитанный аналитический диапазон должен охватывать все образцы для КК (нижнего, среднего и верхнего уровня);

б) значения правильности образцов для КК должны лежать в пределах $\pm 15\%$ от номинальных значений. Этому критерию должны соответствовать не менее 67 % образцов для КК и не менее 50 % образцов для каждой концентрации. Если эти критерии не соблюдаются, аналитический цикл необходимо забраковать, а исследуемые образцы подвергнуть повторной пробоподготовке и анализу. При одновременном определении нескольких анализируемых веществ каждому из них должна соответствовать отдельная градуировочная кривая. Если аналитический цикл по одному из анализируемых веществ является приемлемым, но неприемлемым по

другому, допускается использовать данные по концентрации приемлемого анализируемого вещества, однако для определения концентрации отклоненного анализируемого вещества образцы необходимо подвергнуть повторной пробоподготовке и анализу.

56. Если при повторном использовании градуировочных растворов один из них – НПКО или ВПКО – оказывается неприемлемым, аналитический диапазон методики не меняется.

57. Для каждой концентрации образцов для КК необходимо рассчитать средние значения правильности и прецизионности всех принятых циклов и включить их в аналитический отчет. Если средние значения правильности и значения прецизионности превышают 15 %, необходимо провести дополнительное расследование с целью объяснения таких отклонений. Подобные результаты при исследованиях биоэквивалентности могут привести к неприемлемости данных.

3. Аналитический диапазон (Calibration range)

58. Если до начала анализа испытуемых образцов известно или ожидается, что диапазон концентраций анализируемого вещества в испытуемых образцах будет узким, то в целях надежного расчета концентраций в испытуемых образцах рекомендуется либо сузить аналитический диапазон и адаптировать концентрации образцов для КК к нему, либо включить новые образцы для КК с соответствующими концентрациями.

59. Если узкого диапазона результатов анализа не ожидается, но он наблюдается после начала анализа образцов, рекомендуется остановить анализ и либо сузить установленный аналитический диапазон с пересмотром существующих концентраций образцов для КК, либо перед возобновлением анализа испытуемых образцов включить в аналитический диапазон образцы для КК с дополнительными концентрациями. Повторный анализ образцов, проанализированных до оптимизации аналитического диапазона или концентраций образцов для КК, не требуется.

60. Правило, указанное в пункте 59 настоящих Требований также применимо, если выясняется, что большое количество концентраций анализируемого вещества в испытуемых образцах превышает верхнюю границу определяемых концентраций. В этом случае по возможности необходимо расширить аналитический диапазон и включить дополнительные образцы для КК или изменить их концентрацию.

61. В диапазон концентраций, установленный для испытуемых образцов, должны входить не менее 2 концентраций образцов для КК. Если аналитический диапазон изменяется, в целях расчета функции отклика и подтверждения правильности и прецизионности биоаналитическая методика подлежит повторной (частичной) валидации.

4. Повторный анализ испытуемых образцов

62. До начала анализа образцов в протоколе валидации, планеанализа или СОП необходимо установить возможные причины повторного анализа испытуемых образцов и критерии выбора значений, подлежащих включению в аналитический отчет. В отчете об исследовании необходимо обосновать количество образцов (и их долю от общего количества), подвергшихся повторному анализу.

63. Повторный анализ испытуемых образцов, может проводиться в том числе по следующим причинам:

а) забраковка аналитического цикла вследствие невыполнения критериев приемлемости в отношении правильности градуировочных растворов и (или) образцов для КК;

б) аналитический сигнал ВС значительно отличается от сигнала, полученного для градуировочных растворов и образцов для КК (если такие критерии заранее установлены в СОП);

в) ошибки при введении образцов или неисправность аналитического оборудования ;

г) наличие циклов, в которых:

градуировочный образец с нижним уровнем был исключен из градуировочной кривой;

рассчитанные концентрации превышают верхнюю границу определяемых концентраций;

рассчитанные концентрации находятся ниже НПКО для данного цикла, что привело к увеличению его НПКО по сравнению с другими циклами;

д) обнаружение анализируемого вещества в биологическом образце, полученном до приема (введения) лекарственного препарата, или в холостых образцах на уровнях НПКО;

е) несоответствие критериям приемлемости при проверке пригодности хроматографического анализа.

64. Повторный анализ испытуемых образцов по фармакокинетическим причинам в исследованиях биоэквивалентности является, как правило, неприемлемым, поскольку он может повлиять на результаты исследования и исказить их. В этом случае повторный анализ можно рассматривать как часть лабораторного расследования с целью выявления возможных причин аномальных результатов и предотвращения возникновения подобных проблем в будущем.

65. Если повторный анализ проведен вследствие обнаружения анализируемого вещества в биологических образцах полученных до приема (введения) лекарственного препарата или по фармакокинетическим причинам, необходимо описать образцы, подвергнутые повторному анализу, и представить данные о начальных значениях, причинах повторного анализа, значениях, полученных в ходе повторного анализа и указать принятые в итоге значения и обоснования приемлемости.

66. Если в ходе валидации доказана удовлетворительная прецизионность для повторной инъекции и стабильность подготовленных образцов в устройстве для автоматического ввода проб, при неисправности оборудования допускается повторная инъекция образцов. Повторная инъекция всего аналитического цикла или отдельных образцов градуировочных растворов или образцов для КК в силу элементарного брака при градуировке либо образцов для КК без какой-либо установленной аналитической причины недопустима.

67. Безопасность субъектов исследования должна превалировать над любыми другими аспектами исследования. Поэтому при ее обеспечении могут возникнуть иные обстоятельства, требующие повторной пробоподготовки и (или) повторного анализа отдельных испытуемых образцов (например, если обнаружены неожиданные или резко выделяющиеся результаты, которые могут повлиять на безопасность пациента).

5. Интегрирование (обработка хроматограмм)

68. В СОП необходимо описать интегрирование и повторное интегрирование хроматограмм. В аналитическом отчете необходимо объяснить все отклонения в выполнении процедур от данного СОП. Параметры интегрирования хроматограмм и при повторном интегрировании начальные и конечные данные интегрирования необходимо вносить в документы лаборатории и представлять по запросу.

IV. Повторный анализ активных испытанных образцов

69. Использование градуировочных растворов и образцов для КК во время валидации не всегда имитирует реальные испытуемые образцы. Различия в ходе пробоподготовки и хранения образцов (например, в связывании с белками, обратное преобразование известных и неизвестных метаболитов, неоднородность (гетерогенность) образцов или применение сопутствующих лекарственных препаратов) могут повлиять на правильность и прецизионность определения анализируемого вещества в таких образцах. Следует оценивать правильность активных испытанных образцов посредством их повторного анализа в отдельных циклах в другие дни. Объем исследования зависит от свойств анализируемого вещества и испытуемых образцов и должен основываться на аналитической методике (методе) и природе анализируемого вещества. Тем не менее следует ориентироваться на следующее правило: если количество образцов не превышает 1000, повторному анализу подлежит 10 % испытуемых образцов, а если оно превышает 1000 то 5 % от общего числа испытуемых образцов. Следует использовать образцы, соответствующие C_{max} и фазе элиминации.

70. Относительная погрешность между исходно полученной концентрацией и концентрацией, полученной при повторном анализе, не должна превышать 20 % в не

менее чем 67 % случаев. Относительная погрешность рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Относительная погрешность} = \frac{(\text{повторное значение} - \text{исходное значение})}{\text{среднее значение}} \times 100 \%$$

Относительная погрешность, превышающая 20 %, может указывать на аналитические погрешности и подлежит расследованию.

71. Если при анализе активных испытанных образцов выявлены разнородные результаты, необходимо установить их причины и принять надлежащие меры по минимизации неудовлетворительной правильности (и прецизионности).

72. Повторный анализ активных испытанных образцов необходимо осуществлять, как минимум, в следующих случаях:

- а) при проведении токсикокинетических исследований для каждого вида животных;
- б) во всех опорных (регистрационных) исследованиях биоэквивалентности;
- в) во всех клинических исследованиях, впервые проводимых у человека;
- г) во всех клинических исследованиях, впервые проводимых у пациентов;

д) во всех клинических исследованиях, впервые проводимых у пациентов с печеночной и (или) почечной недостаточностью.

Повторный анализ активных испытанных образцов при проведении исследований на животных допускается проводить только в исследованиях ранней фазы при условии, что такой анализ является репрезентативным для опорных исследований относительно введенной дозы лекарственного препарата и полученной концентрации анализируемого вещества.

73. Образцы не подлежат смешиванию друг с другом, поскольку это может ограничить выявление резко выделяющихся результатов.

V. Полимерсвязывающие методы (методы связывания лиганда)

1. Стандартные образцы

74. Макромолекулы являются гетерогенными, поэтому их активность и иммунореактивность могут варьироваться. Стандартный материал должен быть хорошо описан и документирован (например, должен иметь сертификат анализа и документы, подтверждающие происхождение стандартного материала). Необходимо использовать наиболее чистый стандартный образец из доступных. При приготовлении градуировочных стандартов и образцов для КК рекомендуется использовать серию стандартного образца, которая использовалась в при проведении доклинических и клинических исследований. При смене серии стандартного образца перед ее

использованием необходимо провести описание ее аналитических характеристик и оценить ее биоаналитическую пригодность, чтобы удостовериться, что функциональные свойства метода (методики) не нарушены.

2. Валидация методики

75. При изучении фармакокинетики лекарственных препаратов на основе макромолекул наиболее часто используются методы, основанные на связывании лиганда (МСЛ), или иммунохимические методы. Принципы валидации и рекомендации по анализу испытуемых образцов следует применять и к МСЛ. Однако такие методики могут создавать затруднения при проведении их валидации. Ввиду присущих макромолекулам свойств и их сложной структуры процесс пробоподготовки (извлечения) затруднителен, поэтому анализ, как правило, проводят без предварительного выделения анализируемого вещества. Кроме того, эти методики не позволяют непосредственно определить содержание (концентрацию) самих макромолекул, а косвенно измеряют результат реакции связывания макромолекул с реактивами, используемыми в методе (методике).

Полная валидация

Специфичность

76. Под специфичностью связывания с реактивами понимается способность реактивов связываться исключительно с изучаемым анализируемым веществом. Специфичность связана с концепцией перекрестной реактивности. Теоретически связывающий реактив должен быть специфичным и не должен обладать перекрестной реактивностью со "структурно родственными соединениями" (например, эндогенными соединениями, изоформами, вариантными формами анализируемого вещества и аналогичными по физико-химическим свойствам соединениями) и лекарственными препаратами, сопутствующий прием которых вероятен субъектами исследования. При разработке метода и его валидации, такие "структурно родственные соединения" как правило отсутствуют. Изучение специфичности допускается осуществлять после завершения валидации и накопления данных о свойствах анализируемого вещества. Специфичность следует испытывать с использованием образцов для КК, посредством прибавления в биологические образцы, никогда ранее не содержавшие действующего вещества (биологические образцы, полученные от животных или субъектов, которым никогда не вводили анализируемое вещество), возрастающих концентраций доступных "структурно родственных молекул" или лекарственных препаратов, которые, как ожидается, будут применяться одновременно, а также посредством определения правильности методики при анализе рассматриваемой макромолекулы как на уровнях НПКО, так и верхней границы определяемых концентраций. Критерии приемлемости

методики для образцов для КК должны находиться в пределах $\pm 25\%$ от номинальных значений.

Селективность

77. Под селективностью методики связывания лиганда понимается способность определять рассматриваемое анализируемое вещество в присутствии неродственных соединений в биологическом образце. Ввиду присущих макромолекулам свойств их извлечение, как правило, не проводят. В связи с этим, неродственные соединения, содержащиеся в биологическом образце (например, ферменты, осуществляющие деградацию макромолекул, гетерофильные антитела или ревматоидный фактор) могут оказывать влияние на результат количественного определения при данном анализе. Селективность испытывают посредством прибавления не менее 10 источников биологических образцов на уровне НПКО или близком к нему. Такие источники должны включать гиперлипидемические и гемолизованные образцы. Следует включить в испытание источники биологических образцов, полученные у популяции пациентов с соответствующим заболеванием. Селективность следует изучить на уровне НПКО или близком к нему. Также целесообразно изучить селективность при более высоких концентрациях анализируемого вещества. Если влияние носит концентрационно зависимый характер, необходимо установить минимальную концентрацию, при которой такое влияние значимо. Значения правильности методики должны находиться в пределах $\pm 20\%$ ($\pm 25\%$ при НПКО) от номинальной концентрации в по меньшей мере 80% изученных биологических образцов.

Эффект переноса

78. При использовании автоматизированных дозирующих устройств необходимо изучить возможность переноса в образцы анализируемого вещества посредством помещения холостых образцов после образцов с высокой концентрацией анализируемого вещества или градуировочного стандарта верхней границы определяемых концентраций

Выбор разновидности биологического образца.

79. Ввиду значительного влияния высоких концентраций структурно родственных эндогенных соединений на результат анализа определение некоторых макромолекул без предварительного их извлечения из сложных биологических образцов невозможно. Несмотря на то что использование извлечений из биологических образцов (например, с использованием сорбции на угле, иммуноаффинных сорбентов) или альтернативных матриц (например, модельных белковых буферных растворов, диализированной сыворотки) не рекомендуется, в некоторых случаях это является вынужденной мерой,

поскольку иная стратегия определения рассматриваемого анализируемого вещества отсутствует. Градуировочную стандартную кривую допускается строить с помощью таких "модельных образцов". Образцы для КК следует готовить в фактическом биологическом образце с оценкой правильности, подтверждающей отсутствие эффекта матрицы.

Минимально необходимое разведение

80. Поскольку биологические образцы могут давать высокий фоновый сигнал, может потребоваться определение минимально необходимого разведения. Под минимально необходимым разведением понимается наименьшее разведение, до которого следует развести образец в буферном растворе для оптимизации правильности и прецизионности аналитического цикла посредством снижения соотношения "аналитический сигнал-фоновый сигнал". Для определения минимально необходимого разведения образцы следует готовить в той же разновидности биологического образца, что и испытываемые образцы.

Градуировочная кривая

81. При построении градуировочной кривой зависимость косвенно измеряемого сигнала от концентрации, как правило, является нелинейной, обычно сигмовидной. Следует использовать по меньшей мере 6 градуировочных стандартов в не менее чем 2 повторностях. Градуировочные стандарты следует приблизительно равномерно распределить на логарифмической шкале в пределах ожидаемого аналитического диапазона. Помимо градуировочных стандартов, для построения кривой можно использовать якорные точки, лежащие вне области аналитического диапазона. В ходе валидации следует изучить по меньшей мере 6 независимых градуировочных циклов. Чтобы установить совокупную устойчивость регрессионной модели градуировочной кривой, результаты следует проанализировать в виде таблицы. Допускается исключать градуировочный стандарт из кривой вследствие технической ошибки (промаха) при выявлении ее причины (например, ошибка отмеривания дозатором). Целевые концентрации градуировочных стандартов, рассчитанные из градуировочной кривой методом пересчета, должны находиться в пределах $\pm 20\%$ от номинального значения ($\pm 25\%$ для НПКО и верхней границы определяемых концентраций) для не менее чем 75% проанализированных градуировочных стандартов. Якорные калибраторы не требуют установления критериев приемлемости, поскольку они не входят в область аналитического диапазона.

Прецизионность и правильность

82. Для оценки прецизионности и правильности не следует использовать свежес приготовленные образцы для КК, их необходимо предварительно заморозить и работать с ними также, как при анализе испытуемых образцов. Для оценки правильности, прецизионности и общей ошибки метода (методики) следует использовать по меньшей мере 5 образцов для КК (ожидаемый уровень НПКО, уровень не более, чем в 3 раза превышающий НПКО, средний уровень, верхний уровень и ожидаемую верхнюю границу определяемых концентраций). Валидация должна имитировать реальный анализ испытуемых образцов, то есть если в соответствии с рекомендациями испытуемые образцы подвергаются двукратному определению (например, с использованием 2 лунок), то в ходе валидации образцы для КК следует подвергать двукратному анализу (то есть с использованием 2 лунок на каждый образец для КК). Измерения следует проводить по меньшей мере в 6 независимых аналитических циклах в течение нескольких дней. В отношении правильности внутри цикла и между циклами средние значения концентраций должны укладываться в $\pm 20\%$ от номинального значения для каждого уровня ($\pm 25\%$ для НПКО и верхней границы определяемых концентраций). Более того, общая ошибка (то есть сумма абсолютного значения относительной ошибки, выраженной в процентах, и коэффициента вариации, выраженного в процентах) не должна превышать 30% (40% для НПКО и верхней границы определяемых концентраций)

Линейность разведения образцов

83. Ввиду узости аналитического диапазона кривой градуировочного стандарта необходимо, используя образцы для КК, подтвердить, что рассматриваемое анализируемое вещество, присутствующее в концентрациях, превышающих область количественного определения (выше верхней границы определяемых концентраций), можно точно измерить с помощью методики после разведения образца холостой матрицей, чтобы получить концентрации анализируемого вещества, укладывающиеся в валидированный аналитический диапазон. Дополнительной причиной проведения экспериментов с разведением служит обнаружение потенциальных прозона или "эффекта сползания", то есть подавления сигнала, обусловленного высокими концентрациями анализируемого вещества. Концентрация для каждого разведения, вычисленная методом пересчета, должна находиться в пределах $\pm 20\%$ от номинального значения концентрации после поправки на разведение, прецизионность конечных концентраций всех разведений не должна превышать 20% .

Параллелизм

84. При наличии испытуемых образцов в целях выявления возможного эффекта матрицы или различающейся аффинности к метаболитам необходимо оценить

параллелизм между соответствующими значениями на градуировочной кривой и результатами испытуемых образцов, подвергшихся серийному разведению. Испытуемый образец с высокой концентрацией (предпочтительно, близкой к C_{\max}) следует развести с помощью холостого образца минимум в 3 раза. Прецизионность между образцами в сериях разведений не должна превышать 30 %. Если образцы разведены нелинейно (непараллельно), необходимо заранее определить процедуру представления результатов. Если в ходе валидации метода (методики) испытуемые образцы недоступны, параллелизм следует изучить, как только испытуемые образцы станут доступны.

Стабильность

85. Стабильность анализируемого вещества изучают, используя образцы для КК с низкими и высокими уровнями концентраций с помощью способа, указанного в подразделе "Стабильность" раздела 2 части II настоящих Требований. Как указывалось ранее, при изучении стабильности необходимо установить краткосрочную стабильность при комнатной температуре или температуре пробоподготовки и стабильность при "замораживании-размораживании". Кроме того, следует изучить естественную стабильность в замороженном состоянии при каждой температуре, при которой будут храниться образцы.

86. Среднее значение каждой концентрации должно находиться в пределах $\pm 20\%$ от номинального значения.

Реактивы

87. Ключевые реактивы, включая связывающие реактивы (например, связывающие белки, аптамеры, антитела или конъюгированные антитела), а также реактивы, содержащие соединения с ферментативной активностью, оказывают прямое влияние на результаты анализа, вследствие чего необходимо обеспечить их качество. Соответственно, при изменении серии реактива в ходе валидации методики или анализа образцов необходимо подтвердить правильность аналитических функций метода (методики), чтобы убедиться, что она после использования исходной или предыдущей серии не нарушалась.

88. В целях обеспечения отсутствия влияния на аналитические функции метода (методики) во времени необходимо документировать условия, гарантирующие поддержание стабильности как второстепенных реактивов (например, буферных растворов, растворителей и модификаторов значений pH), так и, что более важно, ключевых реактивов (реагентов).

Коммерческие наборы

89. Коммерческие наборы необходимо повторно валидировать, чтобы обеспечить правильность и прецизионность при анализе образцов уровня НПКО и образцов для КК в аналитическом диапазоне, который будет использоваться для анализа испытуемых образцов. Применяются принципы валидации, указанные в настоящем подразделе Требований.

3. Частичная валидация и перекрестная валидация

90. Все требования к валидации, рассмотренные в подразделах 3 и 4 части II настоящих Требований применимы к МСЛ.

4. Анализ испытуемых образцов

Аналитический цикл

91. Наиболее часто при МСЛ используется планшет для микропроб. Аналитический цикл может состоять из нескольких планшетов, однако каждый из них должен содержать отдельный комплект градуировочных стандартов и образцов для КК для компенсации различия между характеристиками планшетов. Некоторые платформы вмещают ограниченное количество образцов. В связи с этим допустимо помещать комплект градуировочных стандартов в первую и последнюю платформы, а образцы для КК размещать в каждой платформе.

92. Рекомендуются анализировать испытуемые образцы по меньшей мере в 2 повторностях.

Критерии приемлемости анализа испытуемых образцов.

93. Концентрации градуировочных стандартов, вычисленные методом пересчета, должны находиться в пределах $\pm 20\%$ от номинального значения их концентрации (за исключением НПКО и верхней границы определяемых концентраций, которые должны укладываться в $\pm 25\%$). Этот критерий должен выполняться по меньшей мере для 75% проанализированных градуировочных стандартов, минимальное количество которых для установления аналитического диапазона должно быть не менее 6. Данное требование не распространяется на якорные калибраторы.

94. Каждый планшет должен включать не менее 3 концентраций образцов для КК (низкого, среднего и верхнего уровня) по меньшей мере в 2 повторностях. Кроме того, при валидации образцы для КК должны имитировать анализ испытуемых образцов по количеству лунок на каждый испытуемый образец. По меньшей мере 67% проанализированных образцов для КК и 50% образцов каждой концентрации должны укладываться в диапазон $\pm 20\%$ от номинального значения. Все несоответствия данному критерию необходимо обосновать.

Повторный анализ активных испытанных образцов

95. Все вопросы, касающиеся повторного анализа ранее испытанных образцов и рассмотренные в подразделе 4 раздела III настоящих Требований, применимы и к методикам связывания лиганда. Концентрации, полученные при первичном и повторном анализах, должны находиться в пределах $\pm 30\%$ от их среднего значения для не менее чем 67 % повторов.

VI. Отчетность

96. В отчет (отчеты) о валидации и аналитический отчет (отчеты) необходимо включить сведения о проведенных аудитах (инспекциях), если таковые проводились.

1. Отчет о валидации

97. При высокой детализации сведений, содержащихся в отчете о валидации, достаточно указать ссылки на СОП по соответствующим процедурам, необходимым для анализа. В противном случае данные СОП необходимо приложить к отчету о валидации.

Все первичные документы должны быть доступны в их исходном формате по запросу эксперта.

Все отклонения от протокола валидации необходимо документировать.

98. Минимальные требования к содержанию отчета о валидации:

а) резюме валидации;

б) описание использованной аналитической методики и, если применимо, ее источник (ссылки на источники литературы для разработки методики и (или) модификация методики);

в) описание методики количественного определения (анализируемое вещество, ВС, пробоподготовка, анализ);

г) стандартные образцы (происхождение, номер серии, сертификат анализа, стабильность и условия хранения);

д) градуировочные растворы (стандарты) и образцы для КК (разновидность биологического образца, антикоагулянт (если применимо), приготовление градуировочных растворов с указанием дат и условий хранения);

е) критерии приемлемости цикла;

ж) результаты анализа:

таблица с перечислением всех выполненных аналитических циклов с указанием дат и приемлемости или неприемлемости цикла с описанием причин неприемлемости цикла;

таблица с перечислением результатов градуировки всех приемлемых аналитических циклов, включая аналитический диапазон, функцию отклика, экспериментально рассчитанные концентрации и значения правильности;

таблица результатов анализа образцов для КК всех приемлемых аналитических циклов (прецизионность и правильность внутри цикла и между циклами), необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости;

данные о стабильности исходных и рабочих растворов, образцов для КК, охватывающие использованные условия хранения;

данные о селективности, НПКО, эффекте переноса, эффекте матрицы (если применимо) и линейности;

з) непредвиденные результаты, полученные в ходе валидации с полным обоснованием принятых мер;

и) отклонения от методики и (или) СОП (описание отклонений, влияние их на результаты исследования, дополнительные данные).

99. В отчете о валидации необходимо указать результаты всех отдельных измерений, проведенных для градуировочных растворов(стандартов) и образцов для КК.

2. Аналитический отчет о проведенном исследовании

100. В аналитический отчет о проведенном исследовании необходимо включить ссылку на отчеты о валидации, соответствующие анализу испытуемых образцов. Кроме того, в нем необходимо представить подробное описание анализа испытуемых образцов.

101. При высокой детализации сведений, отражаемых в аналитическом отчете, достаточно указать ссылки на СОП по соответствующим процедурам, необходимым для анализа. В противном случае данные СОП необходимо приложить к отчету.

102. Все первичные документы должны быть доступны в их исходном формате по запросу эксперта.

103. В аналитическом отчете необходимо описать все отклонения от плана анализа, аналитической методики или СОП.

104. Минимальные требования к содержанию аналитического отчета о проведенном исследовании:

а) стандартные образцы (происхождение, номер серии, сертификатанализа, стабильность и условия хранения);

б) градуировочные растворы (стандарты) и образцы для КК(условия хранения);

в) критерии приемлемости цикла (краткое описание, ссылка на соответствующий протокол или СОП);

г) описание количественного определения (краткое описание);

д) схема движения образцов (даты приема и содержание, состояние образцов при приеме, место и условия хранения (если применимо));

е) результаты анализа испытуемых образцов:

состав аналитического цикла:

таблица с перечислением всех аналитических циклов и исследуемых образцов с указанием дат и результатов;

таблица с перечислением результатов градуировки всех приемлемых аналитических циклов;

таблица с перечислением результатов анализа образцов для КК всех приемлемых аналитических циклов; необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости;

забракованные аналитические циклы (идентификационные данные, дата анализа, причины брака);

ж) отклонения от методики и (или) СОП (описание отклонений, влияние на результат исследования, дополнительные данные);

з) повторный анализ, за исключением повторного анализа по таким аналитическим причинам, как забракованный цикл (таблица идентификации образцов, причины повторного анализа, первичные значения и значения, полученные при повторном анализе).

105. Результаты повторного анализа активных испытанных образцов допускается представить в отчете о валидации или в аналитическом отчете в отдельном приложении.

106. К аналитическому отчету об исследовании биоэквивалентности необходимо приложить хроматограммы из полных аналитических циклов, так чтобы они включали не менее 20 % субъектов, а также соответствующие образцы для КК и градуировочные растворы (стандарты).

107. В аналитическом отчете прочих исследований необходимо представить репрезентативные хроматограммы. Дополнительные хроматограммы должны быть доступны по запросу.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 7
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ

**к содержанию отчета о проведении исследования
биоэквивалентности и аналитического отчета о проведении
теста сравнительной кинетики растворения *in vitro***

I. Отчет о проведении исследования биоэквивалентности

1. При составлении отчета о проведении исследования биоэквивалентности (далее в настоящем разделе – отчет) следует учитывать требования Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией в части подготовки отчета о проведении

клинического исследования. Все страницы отчета должны содержать идентификационный код и иметь сквозную нумерацию.

2. Отчет включает в себя следующие элементы:

1) титульная страница, на которой приводятся: полное название исследования, отражающее тип исследования, наименования сравниваемых лекарственных препаратов (с указанием лекарственной формы и дозировки), а также условия приема сравниваемых лекарственных препаратов (например, натощак или на фоне приема пищи); идентификационный код исследования;

наименование исследовательского центра и (или) контрактной исследовательской организации, ответственной за проведение исследования биоэквивалентности (с указанием фактического адреса);

сведения о спонсоре исследования биоэквивалентности (с указанием его юридического адреса);

Ф.И.О., должность главного исследователя или исследователей-координаторов (при наличии) (с указанием места работы и контактных телефонов);

сведения о представителе спонсора (в том числе контактные данные);

дата подписания отчета (необходимо указать также названия и даты всех более ранних отчетов в рамках данного исследования при наличии);

указание на выполнение исследований в соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией;

2) страница подписей, на которой приводятся:

название исследования (согласно абзацу второму подпункта 1 настоящего пункта);

указание на проведение исследования в соответствии со стандартными операционными процедурами исследовательского центра, проводившего исследование;

должности по основному месту работы, подписи (с указанием даты), Ф.И.О. лиц ответственных, за клиническую и биоаналитическую части исследования;

3) синопсис (краткое описание исследования), в котором приводятся:

а) общая информация об исследовании: название исследования;

код исследования;

Ф.И.О., должность главного исследователя или исследователей-координаторов (при наличии);

Ф.И.О., должность соисследователя;

места проведения исследования: наименование, адреса и телефоны организаций, проводящих клиническую, аналитическую и статистическую части исследования;

наименование и адрес клиничко-диагностической лаборатории;

даты проведения (начала и окончания) клинической, биоаналитической и статистической частей исследования;

цель исследования;

дизайн исследования (с указанием дат начала и окончания отмывочных периодов);
субъекты исследования: общее количество подвергшихся скринингу и количество включенных субъектов, количество субъектов, выбывших из исследования, количество субъектов, полностью выполнивших протокол исследования и включенных в статистический анализ, пол, возрастной диапазон, этническая принадлежность;

б) информация о сравниваемых лекарственных препаратах: характеристика исследуемого лекарственного препарата: торговое наименование (если применимо), международное непатентованное наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя);

обоснование выбора исследуемого лекарственного препарата в соответствии с подразделом 2 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (далее – Правила);

характеристика референтного лекарственного препарата: торговое наименование, международное непатентованное наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя);

обоснование выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с подразделом 2 раздела III Правил;

в) способ применения лекарственных препаратов: доза, режим приема, объем жидкости для приема, отмывочный период между периодами исследования;

г) периоды приема лекарственных препаратов: даты и время начала и окончания каждого периода;

д) временные точки отбора образцов биоматериала (крови, мочи, слюны и т. д.);

е) описание биоаналитической методики:

краткое описание методики выполнения анализов;

разновидность биологического материала;

нижний предел количественного определения;

линейный диапазон;

параметры для количественной оценки результатов;

ж) описание фармакокинетических и (или) фармакодинамических критериев оценки (при указании обозначений фармакокинетических параметров следует руководствоваться приложением № 8 к Правилам);

з) информация о статистическом анализе:

анализ фармакокинетических показателей;

критерии биоэквивалентности;

безопасность;

и) результаты в виде краткого описания в форме таблиц с рассчитанными фармакокинетическими параметрами для исследуемого и референтного лекарственных препаратов (представляются данные дисперсионного анализа (ANOVA) для AUC и C_{max} (отношение средних геометрических, их 90 % доверительный интервал, коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности) и усредненный фармакокинетический профиль для исследуемого и референтного лекарственных препаратов в линейном и лог-линейном преобразовании, другие статистические данные , если применимо);

к) информация об обсуждении и выводах;

4) содержание отчета (со сквозной нумерацией страниц);

5) перечень сокращений и используемых понятий;

б) информация о соблюдении этических аспектов проведения исследования:
состав независимого этического комитета;

разрешительные документы (информация из протокола заседания независимого этического комитета);

7) информация об исследователях и административной структуре исследования (представляется полная информация об исследователях (curriculum vitae) и месте проведения исследований (с указанием адреса и номера телефона);

8) описание клинической части исследования:

а) титульная страница, на которой приводится:

название исследования (согласно абзацу второму подпункта 1 настоящего пункта);
даты начала и окончания клинической фазы исследования;

б) цель исследования;

в) введение (информация о лекарственном препарате – описание, химическая (структурная) формула, фармакокинетические и фармакодинамические данные);

г) дизайн исследования;

д) выбор исследуемой популяции:

критерии отбора в исследование: клиническая оценка – анамнез и врачебный осмотр (в форме таблицы с указанием индивидуальных данных), клинические лабораторные тесты (в форме таблицы с указанием индивидуальных результатов), критерии включения, критерии не включения;

критерии прекращения исследования или исключения субъектов из исследования;

метод распределения субъектов по группам исследования;

индивидуальные данные: пол, возраст, вес, рост, индекс массы тела (с указанием индивидуальных значений показателей для всех субъектов исследования и их описательной статистикой);

е) информация о лекарственных препаратах и их приеме:

описание исследуемого и референтного лекарственных препаратов: торговое наименование (если применимо), международное непатентованное наименование, дозировка, лекарственная форма, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, условия хранения, наименование и адрес производителя, принимаемая субъектами доза и путь введения;

подтверждение соблюдения размера промышленной серии исследуемого лекарственного препарата в соответствии с подразделом 2 раздела III Правил и требованиями к валидации процесса производства, указанными в Правилах надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией;

полный качественный и количественный состав исследуемого лекарственного препарата, а также состав референтного лекарственного препарата;

сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов (могут быть представлены спонсором в виде отдельных документов);

идентификация лекарственных препаратов (маркировка и поставка исследуемых лекарственных препаратов в исследовательский центр, сопроводительные документы и сопроводительная информация) с учетом подраздела 2 раздела III Правил;

учет исследуемого и референтного лекарственных препаратов в ходе исследования;

ж) информация о применении лекарственного препарата:

выбор дозировки лекарственного препарата в исследовании;

выбор и прием дозы лекарственного препарата для каждого субъекта (дата, время, количество воды, пища, ограничения, физическая активность);

предшествующая и сопутствующая терапия;

рандомизация;

отмывочный период;

таблицы, содержащие индивидуальные данные и график приема лекарственных препаратов для всех субъектов исследования;

з) оценка безопасности (перечисление проведенных необходимых лабораторных и инструментальных методов исследований в соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, тест на беременность);

и) нежелательные явления и процедуры оказания медицинской помощи: детализированное описание всех случаев возникновения нежелательных явлений, классификация, причинно-следственная связь с приемом лекарственных препаратов, дата и время регистрации, длительность, принятые меры, использование сопутствующих лекарственных препаратов, влияние на проведение исследования и т. п.

;

к) отклонения от протокола (если таковые были) и их влияние на клинические и фармакокинетические результаты;

л) порядок и график отбора образцов (в форме таблиц с указанием планируемого и реального времени отбора образцов для всех субъектов исследования);

м) сбор, приготовление, хранение и транспортировка образцов биологического материала;

н) биоаналитический отчет и отчет о валидации биоаналитической методики. При составлении данных отчетов следует выполнять требования приложения № 6 к Правилам);

о) статистический отчет:

титульная страница (с указанием названия исследования (согласно абзацу второму подпункта 1 настоящего пункта), наименование и адрес организации, проводящей статистическую часть исследования; даты начала и окончания статистической части исследования);

введение (информация о лекарственном препарате: описание, химическая (структурная) формула, фармакокинетика, фармакодинамика);

цель и задачи статистической части исследования (кратко);

описание фармакокинетического анализа, идентификация используемых статистических программ;

построение фармакокинетической кривой;

фармакокинетическое уравнение и его анализ, используемые программы расчета;

определение базовых фармакокинетических параметров ($AUC(0-t)$,

$AUC_{(0-\infty)}$,

C_{max} и t_{max}) и методология их расчетов;

проверка гипотезы биоэквивалентности;

описание процедуры статистической обработки данных, проверка нулевой и альтернативной гипотез;

результаты оценки биоэквивалентности и их интерпретация для референтного и исследуемого лекарственных препаратов с расчетом C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC(0-t)$,

$AUC_{(0-\infty)}$,

(в форме таблицы);

статистический анализ показателей эквивалентности лекарственного препарата, идентификация используемых статистических программ;

таблицы, содержащие результаты дисперсионного анализа показателей биодоступности C_{max} , $AUC(0-t)$,

$AUC_{(0-\infty)}$

и показателей биоэквивалентности исследуемого препарата f' , f' , f . А также дополнительные параметры эквивалентности для отдельных лекарственных форм;

анализ мощности исследования (с представлением результатов по данным C_{max} и $AUC(0-t)$ в форме таблицы);

выводы и заключение;

список литературы;

п) приложения:

индивидуальные и средние фармакокинетические профили, а также суммарные профили референтного и исследуемого лекарственных препаратов в непреобразованных координатах;

индивидуальные и средние фармакокинетические профили, а также суммарные профили референтного и исследуемого лекарственных препаратов в логарифмических координатах;

таблицы индивидуальных и средних значений концентраций, фармакокинетических параметров и дисперсионного анализа показателей фармакокинетики референтного и исследуемого лекарственных препаратов.

3. Отчет должен быть представлен на бумажном и электронном носителях. Любая информация должна быть доступна по запросу. Индивидуальные значения концентраций референтного и исследуемого лекарственных препаратов в биологических жидкостях, а также полученные фармакокинетические показатели по всем этапам исследования представляются в электронном виде в форме таблиц MS Excel или иных, совместимых с данным редактором.

II. Аналитический отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения

4. Аналитический отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения (далее соответственно – отчет, ТСКР) включается в раздел 3.2.Р.2 "Фармацевтическая разработка" модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

5. Отчет включает в себя следующие элементы:

1) титульная страница, на которой приводятся:

название исследования;

наименование и адрес организации, проводящей аналитическую часть исследования

;

даты начала и окончания проведения ТСКР;

2) содержание отчета;

3) страница подписей (с указанием Ф.И.О., должностей по основному месту работы, подписей (с указанием даты) лиц, ответственных за проведение ТСКР);

4) перечень сокращений и используемых понятий;

5) информация о материалах и оборудовании;

6) информация о сравниваемых лекарственных препаратах: характеристика исследуемого лекарственного препарата: торговое наименование (если применимо),

международное непатентованное наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя);

характеристика референтного лекарственного препарата: торговое наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, условия хранения, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя);

7) информация об аналитическом стандартном образце, в которой приводятся наименование, производитель, количественное содержание, номер серии, срок годности (повторного испытания);

8) информация о реактивах и материалах;

9) информация об основном и вспомогательном оборудовании;

10) условия проведения ТСКР:

а) выбор, краткое обоснование условий и описание методики проведения ТСКР;

б) условия проведения ТСКР (тип аппарата, скорость вращения, температура среды, объем среды, временные точки, количество единиц препарата для растворения, помещаемых в сосуд, число единиц лекарственного препарата для каждой временной точки, используемые "синкеры", процедура отбора образцов, процедура восполнения среды растворения);

11) информация о маркировке образцов при проведении исследований;

12) описание аналитической методики (возможна перекрестная ссылка на другие разделы регистрационного досье или фармакопейную методику, тогда нижеперечисленные сведения допускается не приводить):

таблицы, содержащие краткий обзор аналитической методики. В случае использования хроматографических методов приводятся условия хроматографического анализа: подвижная фаза, тип колонки (предколонки), скорость потока, температура колонки, температура автосамплера, объем вводимой пробы), детектор, параметры детектирования, линейный диапазон градуировочной кривой, нижний предел количественного определения, используемые градуировочные образцы (число и концентрация), образцы контроля качества (число и концентрация), способ построения и тип градуировочной зависимости;

приготовление исходного градуировочного раствора;

приготовление исходного раствора для контроля качества;

приготовление сред растворения;

приготовление раствора плацебо;

приготовление рабочих градуировочных растворов;

приготовление рабочих растворов для контроля качества;

13) результаты анализа исследуемых образцов (дата, идентификация аналитических серий (циклов), рандомизация исследуемых образцов, градуировочных образцов и образцов контроля качества в аналитических сериях (циклах), критерии приемлемости аналитических серий (циклов), таблицы, включающие результаты);

14) результаты обработки результатов и идентификации программных средств;

15) краткое описание валидации используемой аналитической методики;

16) результаты проведения ТСКР:

сводные таблицы, содержащие результаты высвобождения референтного и исследуемого лекарственных препаратов в каждой временной точке, для каждой единицы дозирования референтного и исследуемого лекарственных препаратов и сред растворения, с расчетом средних значений и коэффициентов вариации степени высвобождения в каждой временной точке;

графические изображения профилей высвобождения действующего вещества из референтного и исследуемого лекарственных препаратов;

отклонения, принятые меры, их обоснование;

фактор сходимости f_2 и границы приемлемости;

17) выводы и заключение;

18) литература, использованная для выбора условий проведения ТСКР и разработки аналитической методики;

19) приложения:

программа (протокол) проведения ТСКР;

репрезентативные хроматограммы (или иные первичные данные) в количестве не менее 20 % от числа выполненных анализов;

сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов;

20) отчет о валидации аналитической методики при проведении ТСКР (возможна перекрестная ссылка на другие разделы регистрационного досье или фармакопейную методику, тогда нижеперечисленные сведения допускается не приводить):

а) титульная страница, на которой приводятся:

название исследования;

наименование и адрес организации, проводящей исследование; даты начала и окончания валидации аналитической методики при проведении ТСКР;

б) содержание отчета;

в) страница подписей (с указанием Ф.И.О., должностей по основному месту работы, подписей (с указанием даты) лиц, ответственных за проведение валидации аналитической методики при проведении ТСКР);

г) перечень сокращений и используемых понятий;

д) обоснование выбора метода, параметров валидации и их оценки, идентификация программных средств для расчетов;

е) таблицы, содержащие краткий обзор аналитических методик. В случае использования хроматографических методов приводятся условия хроматографического анализа: подвижная фаза, тип колонки(предколонки), скорость потока, температура колонки, температура автосамплера, объем вводимой пробы), детектор, параметры детектирования, линейный диапазон градуировочной кривой, нижний предел количественного определения, используемые градуировочные образцы (число и концентрация), образцы контроля качества (число и концентрация), способ построения и тип градуировочной зависимости;

ж) селективность метода (идентификация выполненных аналитических серий (циклов), критерии приемлемости, результаты(в форме таблиц, хроматограммы или иные первичные данные в случае целесообразности, соответствие критериям приемлемости);

з) градуировочная кривая (уравнение кривой, коэффициент корреляции, линейный диапазон, критерии приемлемости, результаты(в виде таблиц, хроматограммы или иные первичные данные в случае целесообразности, идентификация выполненных аналитических серий(циклов), соответствие критериям приемлемости);

и) правильность и повторяемость в течение 1 дня или аналитической серии (цикла), критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости;

к) правильность и прецизионность в разные дни, аналитические серии (циклы), критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости;

л) процедура разбавления образцов при необходимости (критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости);

м) стабильность образцов (растворов):

стабильность хранения исходных и рабочих растворов (критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости);

стабильность образцов (растворов) в процессе выполнения анализов, включая время на подготовку образцов (растворов) и время одного анализа;

н) отклонения, принятые меры, их обоснование;

о) заключение;

п) литература, использованная для обоснования выбора метода и параметров валидации, разработки аналитической методики;

р) приложение (репрезентативные хроматограммы или иные первичные данные в количестве не менее 20 % от числа образцов, анализируемых при валидации аналитической методики).

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Сноска. Приложение № 8 - в редакции Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 № 67 (вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его официального опубликования).

$Ae_{(0-t)}$	—	общее содержание неизменного действующего вещества в моче, собранной от момента приема лекарственного препарата до времени t
$AUC_{(0-72 \text{ ч})}$	—	площадь под кривой "плазменная концентрация – время" с момента приема лекарственного препарата до 72 ч
$AUC_{(0-\infty)}$	—	площадь под кривой "плазменная концентрация – время" с момента приема лекарственного препарата до бесконечности
$AUC_{(0-t)}$	—	площадь под кривой "плазменная концентрация – время" с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t
$AUC_{(0-t)}$	—	равновесная площадь под кривой в интервале дозирования
$AUC_{(0-t)ss}$	—	площадь под кривой "плазменная концентрация – время" в течение интервала дозирования в равновесном состоянии
$AUC_{(t-\infty)}$	—	остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой, определяемая по формуле $\frac{AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}}{AUC_{(0-\infty)}}$
частичная AUC	—	частичная AUC, отделенная заранее выбранными точками отсечения
частичная $AUC_{(x)}$	—	частичная AUC многофазных препаратов в фазу x
AUEC	—	площадь под кривой эффекта

C_{\max}	—	максимальная плазменная концентрация
$C_{\max,ss}$	—	равновесная максимальная плазменная концентрация
$C_{\min,ss}$	—	минимальная плазменная концентрация в равновесном состоянии
C_t	—	концентрация в конце интервала дозирования
$C_{t,ss}$	—	концентрация в конце интервала дозирования в равновесном состоянии
D_1	—	длительность воздействия дозы, равная примерно $0,5 \times ED_{50}$
D_2	—	длительность воздействия дозы, равная примерно $2 \times ED_{50}$
E_0	—	исходный эффект
E_{\max}	—	максимальный эффект
ED_{50}	—	длительность воздействия дозы, при применении которой эффект составляет половину от максимального
k_{el}	—	константа скорости терминальной элиминации
R_{\max}	—	максимальная скорость выведения с мочой
$t_{1/2}$	—	период полувыведения из плазмы
t_{\max}	—	время достижения C_{\max}
$t_{\max,ss}$	—	время достижения $C_{\max,ss}$
t_{lag}	—	латентный период
$\hat{\sigma}_{TT}, \hat{\sigma}_{RR}$	—	выборочная дисперсия
$\hat{\sigma}_{TR}$	—	выборочная ковариация
\bar{X}	—	выборочное среднее".

ПРИЛОЖЕНИЕ № 9
к Правилам проведения исследований биэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ

к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения

Сноска. Правила дополнены приложением № 9 в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 № 67 (вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его официального опубликования).

I. Общие положения

1. Настоящие Требования содержат указания по подтверждению биоэквивалентности *in vivo* кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения путем проведения фармакодинамических исследований с использованием метода модифицированного биоанализа сужения сосудов по Стаутон-МакКензи (далее – биоанализ сужения сосудов, биоанализ побледнения кожи). Указанный метод предполагает оценку длительности воздействия для контроля дозы вводимых кортикостероидных препаратов для местного применения, а также проведение пилотного исследования зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" для определения приемлемой длительности воздействия дозы в опорном клиническом исследовании, и проведение опорного клинического исследования биоэквивалентности *in vivo* с репликативным дизайном и подтверждением приемлемой зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" субъектов. Как и все биоаналитические методики, данный фармакодинамический биоанализ требует детальной валидации, которая является обязанностью спонсора.

2. Сильнодействующие кортикостероидные лекарственные препараты для местного применения могут угнетать работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, однако для препаратов, биоэквивалентность которых подтверждена в соответствии с настоящими Требованиями, представление результатов испытаний на подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в виде отчета в составе регистрационного досье лекарственного препарата не требуется.

3. Настоящие Требования применяются в отношении кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения независимо от уровня их активности. Поскольку характеристики зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" могут изменяться в зависимости от конкретного лекарственного препарата, для определения соответствующих параметров основного (опорного) исследования рекомендуется проведение пилотного исследования.

4. Подтверждение биоэквивалентности 2 твердых лекарственных форм для приема внутрь обычно основывается на сравнении концентраций действующего вещества и (или) метаболита в доступной биологической жидкости (например, в крови или моче)

после однократного или многократного дозирования каждого лекарственного препарата при проведении исследования с участием здоровых добровольцев. При невозможности применения этого метода для подтверждения биоэквивалентности разрешается использовать следующие методы исследований *in vivo* и *in vitro* (в порядке убывания предпочтительности):

- а) фармакодинамические исследования;
- б) клинические исследования;
- в) исследования *in vivo* на животных;
- г) исследования *in vitro*.

5. Для установления биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения в случае, если концентрация действующего вещества или его метаболитов не может быть оценена в доступных биологических жидкостях, требуется проведение фармакодинамического или клинического исследования *in vivo*. Клинические исследования обычно требуют включения большого числа субъектов и нередко не обладают достаточной чувствительностью. В отличие от них, фармакодинамические исследования позволяют получить приемлемые данные о биоэквивалентности при участии относительно небольшого количества субъектов.

6. Регистрация воспроизведенных кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения должна основываться в первую очередь на оценке фармакодинамических эффектов. Такой подход обусловлен свойством кортикостероидов вызывать побледнение кожи вследствие сужения микрососудов кожи. Данное свойство связано с количеством действующего вещества, поступившего в кожу, и может являться основанием для сравнения поступления действующего вещества из 2 потенциально эквивалентных составов кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения.

7. Несмотря на то, что существует несколько видов анализа сужения сосудов, общий метод основан на местном нанесении здоровым добровольцам кортикостероидного лекарственного препарата на период 6 – 16 часов, с последующей визуальной оценкой прошедшим подготовку ослепленным наблюдателем степени побледнения кожи по балльной шкале (0 – 3 или 0 – 4 баллов) в одной временной точке, как правило, через 2 часа после удаления препарата.

8. Настоящие Требования предполагают проведение 2 исследований *in vivo* (пилотного исследования зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" и опорного клинического исследования биоэквивалентности *in vivo*) для сравнения исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Пилотное исследование характеризует зависимость "длительность воздействия дозы – ответ" в рамках модели определения E_{\max} и проводится исключительно с использованием референтного лекарственного препарата. Предпочтительный для подтверждения биоэквивалентности

метод оценки длительности воздействия дозы основан на использовании 3 длительностей воздействия доз: ED_{50} , D_1 и D_2 . Сравнение исследуемого и референтного кортикостероидных лекарственных препаратов в рамках опорного исследования проводится на уровне, длительности воздействия дозы, приблизительно эквивалентном популяционной ED_{50} по результатам пилотного исследования. Чувствительность опорного исследования устанавливается посредством нанесения референтного калибровочного стандарта на 2 уровнях длительности воздействия дозы: D_1 (калибровочный стандарт с более короткой длительностью воздействия дозы) и D_2 (калибровочный стандарт с большей длительностью воздействия дозы). Следует устанавливать D_1 равной примерно $0,5 \times ED_{50}$, а $D_2 - 2 \times ED_{50}$ по результатам пилотного исследования. Каждый субъект выступает в роли "детектора" в таком исследовании, поэтому только данные тех субъектов, у которых отношение фармакодинамических ответов на дозе D_2 к дозе D_1 соответствует установленному минимальному значению, могут быть включены в анализ и подвергнуты статистической обработке для подтверждения биоэквивалентности *in vivo*.

II. Определения

9. Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

"субъект, не ответивший на лечение" (nonresponder) – субъект, не проявляющий ответ на однократную длительность воздействия дозы референтного лекарственного препарата использованного в тех же условиях (с окклюзией или без окклюзии) в пилотном и опорном исследованиях;

"субъект ответивший на лечение" (responder) – субъект, проявляющий ответ на однократную длительность воздействия дозы референтного лекарственного препарата использованного в тех же условиях (с окклюзией или окклюзии) в пилотном и опорном исследованиях.

III. Исследование фармакодинамических эффектов: анализ сужения сосудов

10. При оценке результатов исследований эквивалентности уполномоченные органы (экспертные организации) государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) должны удостовериться в проведении исполнителем исследований при изучении эквивалентности методом анализа сужения сосудов кожи:

валидации и стандартизации метода анализа сужения сосудов кожи как биоанализа;
выбора в качестве наблюдателя – персонала, прошедшего подготовку с целью надлежащей оценки сужения сосудов.

1. Валидация и стандартизация метода анализа сужения сосудов кожи

11. Применение анализа сужения сосудов для оценки биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения основывается на предположении, что сосудосуживающие свойства кортикостероидов при местном применении могут быть использованы для разработки метода стандартного валидированного биоанализа. Результаты разработки и валидация биоанализа должны быть документально оформлены.

12. В процессе экспертизы регистрационного досье кортикостероидного лекарственного препарата необходимо проводить сопоставление результатов валидации ВЭЖХ или ГЖХ методики для количественного определения концентрации кортикостероидного лекарственного препарата в крови после введения определенной дозы с результатами валидации методики биоанализа сужения сосудов. При использовании биоанализа сужения сосудов ответ детектора ВЭЖХ или ГЖХ на известное количество действующего вещества заменяется наблюдаемым фармакодинамическим ответом (в данном случае сужением сосудов при использовании кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения) на количество введенного действующего вещества.

13. В то время как в типичном анализе концентрации в крови или моче используется только один инструмент и "детектор", каждый субъект исследования с использованием метода фармакодинамического биоанализа выступает в роли "детектора", отвечающего на известное или неизвестное количество действующего вещества. Несмотря на фундаментальные отличия между стандартным анализом концентрации в крови или моче и биоанализом, многие принципы стандартизации и валидации сопоставимы.

Линейность

14. Фармакодинамическая зависимость между дозой или концентрацией кортикостероидного лекарственного препарата и его исследуемым фармакодинамическим эффектом применима в биоанализе сужения сосудов при наличии оценки ее линейности. Несмотря на то, что существуют различные модели описания зависимости "доза – эффект", для биоанализа сужения сосудов применяется модель оценки E_{max} , или соответствующая сигмоидальная модель E_{max} , которая, рассчитывается по следующей формуле:

$$E = E_0 + \frac{E_{max} \times D}{ED_{50} + D} .$$

Величина эффекта (E) от введения любой дозы (D) рассчитывается исходя из значений 3 констант: исходного эффекта (E_0), максимального эффекта (E_{\max}) и дозы, при введении которой эффект составляет половину от максимального (ED_{50}).

15. В условиях *in vivo* сужение сосудов приближается к максимуму. Таким образом, основной проблемой, требующей решения при использовании метода анализа сужения сосудов кожи для оценки биоэквивалентности, является выход за пределы линейного диапазона ответа микрососудов кожи при нанесении исследуемых препаратов. Относительно высокие дозировки кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения могут оказывать минимальное влияние на сужение сосудов независимо от интервала изменения величины дозы. При относительно низких дозировках кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения определение минимальной дозы, которая вызывает надежное и воспроизводимое сужение сосудов, представляет собой основную проблему. Определение минимальной дозы является аналогом определения нижнего порога количественного определения концентрации действующего вещества в крови или моче в процессе валидации биоаналитических методик при построении стандартной фармакокинетической кривой. Для оценки правильности выбора ED_{50} , D_1 и D_2 необходимо построение и валидация стандартной кривой "доза – ответ".

16. Для стандартной валидации аналитических методик необходимо установление линейности ответа "детектора". При разработке анализа сужения сосудов также желательна линейность ответа. Поскольку промышленные рецептуры воспроизведенного и референтного кортикостероидных лекарственных препаратов могут быть зарегистрированы для применения в дозировках, соответствующих плато кривой "доза – ответ", методика должна быть оптимизирована для обеспечения сравнения препаратов в линейной части кривой.

17. Установление зависимости "доза – эффект" в отношении кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения должно быть основано на использовании способа, обеспечивающего надежное нанесение изучаемой дозы лекарственного препарата на кожу. Допускается использование одного из следующих методов, обеспечивающих надежное нанесение изучаемой дозы кортикостероидного лекарственного препарата:

- метод длительности воздействия дозы;
- метод разбавления;
- метод поверхности.

Методы разбавления и длительности дозы являются хорошо стандартизуемыми и воспроизводимыми методами, однако метод разбавления не всегда позволяет учесть особенности различий в составе препаратов. Метод длительности воздействия дозы является наиболее подходящим для подтверждения биоэквивалентности

кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения. Установление зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" для кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения позволит определить точки для кривой "ответ – время", когда сужение сосудов становится нечувствительным. В целом, чтобы гарантировать наблюдение максимального фармакодинамического ответа при каждой длительности дозы, временная динамика ответа должна определяться до возвращения к исходному уровню.

Правильность, прецизионность и чувствительность

18. Разработка методологии установления правильности, прецизионности и чувствительности биоанализа кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения должна проводиться одновременно с построением приемлемой стандартной кривой для анализа сужения сосудов. Для каждой группы пациентов в исследовании необходимо разработать указанную методологию и построить стандартную кривую для анализа сужения сосудов. Подобно стандартному анализу концентрации действующего вещества в крови или моче, эти сведения получают с использованием контрольной группы, субъекты которой не подвергаются воздействию, и калибровочных стандартов, содержащих исследуемый кортикостероидный препарат для местного применения. Воспроизведение результатов испытаний в контрольной группе и с применением калибровочных стандартов позволяет оценить коэффициенты вариации. Подобно стандартным ВЭЖХ- и ГЖХ-методикам, калибровочный стандарт которых подразумевает оценку ответа "детектора" на известную концентрацию действующего вещества, в фармакодинамическом биоанализе кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения, основанном на длительности воздействия дозы, калибровочный стандарт подразумевает нанесение стандартной дозы кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения и ее воздействие на кожу в течение периодов времени разной продолжительности.

2. Оценка сужения сосудов

19. Применение аппаратной хроматрии или колориметрии для обнаружения эритемы позволяет заменить субъективную визуальную оценку в рамках анализа сужения сосудов на объективную, определяемую количественно, оценку. Уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов принимаются результаты аппаратной оценки в исследованиях биоэквивалентности на основе анализа сужения сосудов. Однако при соответствующей валидации с установлением корреляции между измерениями хромаметра (колориметра) и визуальными оценками разрешается использование метода визуальной оценки степени сужения сосудов.

20. По сравнению с визуальной оценкой хромометр обладает более высокой чувствительностью к побледнению кожи.

21. В связи с наличием циркадного ритма изменения реакции кожных сосудов, связанного с циркадным ритмом содержания кортизола в плазме побледнение кожи следует оценивать за 2 последовательных 24-часовых интервала (48 часов). Значения площади под фармакодинамической кривой (AUEC), полученные в течение по меньшей мере 24 часов с момента удаления или нанесения лекарственного препарата, применимы для оценки биоэквивалентности в методике, приведенной в пункте 51 настоящих Требований.

22. Показатели степени сужения сосудов, измеренные хромометром и скорректированные по исходному значению состояния сосудов на контрольных участках кожи без нанесения лекарственного препарата (AUEC в контрольной группе), должны подтвердить, что у субъектов исследования отсутствуют:

разница в ответах кожи левой и правой рук на лекарственный препарат;

влияние на величину ответа места нанесения лекарственного препарата на кожу руки, расположенного не ближе 3 – 4 см до локтевой ямки или до запястья.

Если установлено наличие разницы в ответах или влияние на величину ответа места нанесения лекарственного препарата, следует использовать указанный в пункте 59 настоящих Требований дизайн клинического исследования, при котором схемы нанесения лекарственного препарата на каждую руку комплементарны (например, места нанесения исследуемого лекарственного препарата на одну руку совпадают с местами нанесения референтного лекарственного препарата на другую руку). Это позволяет минимизировать разницу в ответах или влияние на величину ответа места нанесения лекарственного препарата.

IV. Пилотное исследование зависимости "длительность воздействия дозы – ответ"

23. Целью пилотного исследования является оценка зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", которая должна быть изучена в ходе основного (опорного) исследования биоэквивалентности *in vivo* кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения. Данное исследование аналогично разработке стандартной кривой при анализе содержания действующего вещества в биологической матрице. Результат пилотного исследования позволяет получить сведения о зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", необходимые для определения параметров ED_{50} , D_1 и D_2 , используемые в опорном исследовании биоэквивалентности *in vivo*, и провести оценку доли субъектов, которые предположительно будут соответствовать минимальному значению отношения показателей AUEC для дозы D_2 к показателям AUEC для дозы D_1 в опорном исследовании. Поскольку результаты пилотного исследования могут функционально зависеть от условий исследования,

включая среди прочих факторов характеристики группы субъектов, методологию оценки побледнения кожи, количество нанесенного лекарственного препарата, следует проводить пилотное исследование в каждом исследовательском центре для каждого референтного лекарственного препарата в исследовании.

1. Дизайн исследования и анализ

24. Исследование "длительность воздействия дозы – ответ" проводится только в отношении референтного кортикостероидного лекарственного препарата с рандомизацией участков нанесения по длительности воздействия дозы. Для учета поправки на изменение цвета участков кожи, подверженных воздействию лекарственного препарата в ходе исследования, независимо от продолжительности воздействия лекарственного препарата используют длительность воздействия дозы от 0,25 до 6,0 часов, а также ее нанесение на необработанные контрольные участки на каждой руке. Поскольку носитель (основа) соответствующего референтного кортикостероидного лекарственного препарата, как правило, недоступен, необработанные контрольные участки представляют собой необработанные участки кожи, а не области кожи, на которые нанесен носитель (основа).

25. Хроаметрическая оценка фармакодинамического ответа на кортикостероидный лекарственный препарат для местного применения после каждого нанесения и удаления дозы лекарственного препарата проводится через разные промежутки времени, а не в одной временной точке.

26. К данным о зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" применяется подход нелинейной модели со смешанными эффектами или метод простого объединения данных для оценки величины популяционной ED_{50} , которая будет служить приближенным значением длительности воздействия дозы для подтверждения биоэквивалентности в основном (опорном) исследовании.

27. Исследования проводятся с участием 12 субъектов.

28. При наличии нескольких дозировок, пилотное и опорное исследования следует проводить с лекарственным препаратом в максимальной дозировке. Бивейвер для дополнительных дозировок в исследованиях биоэквивалентности для более низких дозировок дерматологического кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения разрешается применять при выполнении 2 условий:

получены положительные результаты изучения биоэквивалентности у человека (*in vivo*) для большей дозировки лекарственного препарата;

представлены данные о сопоставимости состава вспомогательных веществ более низких дозировок исследуемого лекарственного препарата с соответствующими

дозировками референтного лекарственного препарата как в отношении их качественного состава (параметр Q_1), так и в отношении количественного содержания каждого компонента состава (параметр Q_2).

При невыполнении требований сопоставимости состава вспомогательных веществ по параметрам Q_1 и Q_2 для более низких дозировок исследуемого лекарственного препарата по отношению к соответствующим дозировкам референтного лекарственного препарата применение биоэвивера для дополнительных дозировок возможно только при представлении заявителем обоснования отсутствия влияния разницы составов на эффективность и безопасность применения изучаемых лекарственных препаратов.

2. Критерии включения субъектов в исследование

29. При планировании и проведении исследования используются следующие критерии включения субъектов в исследование:

- а) субъект имеет верифицированный диагноз "здоров";
- б) у субъекта наблюдается выраженное сужение сосудов в ответ на применение кортикостероидного лекарственного препарата для местного действия (субъект, ответивший на лечение);
- в) наличие подписанного информированного согласия субъекта;
- г) готовность субъекта соблюдать условия проведения исследования.

3. Критерии невключения субъектов в исследование и критерии исключения субъектов из исследования

30. При планировании и проведении исследования используются следующие критерии невключения субъектов в исследование (а также критерии исключения из исследования):

- а) клинически значимая артериальная гипертензия или болезни системы кровообращения;
- б) курение в течение 1 недели до начала исследования и во время исследования;
- в) потребление более 500 мг кофеина в день до начала или во время исследования (чашка кофе содержит около 85 мг кофеина);
- г) клинически значимая алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе;
- д) использование дерматологических лекарственных препаратов для местного применения, наносимых на переднюю поверхность предплечий (включая предшествующее нанесение кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения на определенный участок кожи в ходе фармакодинамического исследования) в течение 1 месяца до начала исследования;
- е) нежелательные реакции на кортикостероидные лекарственные препараты местного или системного действия;

ж) любое заболевание в анамнезе или в настоящее время (включая активный дерматит) или любое другое дерматологическое состояние, которые могут существенно повлиять на фармакодинамический ответ на вводимый лекарственный препарат;

з) необходимость удаления с передних поверхностей предплечий субъекта волос, не позволяющих обеспечить нанесение соответствующей дозы лекарственного препарата на поверхность кожи;

и) применение субъектом любых вазоактивных лекарственных препаратов, способных повлиять на кровоток (вазоконстрикторов или вазодилаторов), независимо от порядка отпуска этих лекарственных препаратов (по рецепту или без рецепта). Примерами таких лекарственных препаратов являются нитроглицерин, гипотензивные и антигистаминные лекарственные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе аспирин), сиропы от кашля или сиропы для симптоматического лечения острой респираторной вирусной инфекции, содержащие антигистаминные действующие вещества и (или) фенилпропаноламин, а также лекарственные препараты содержащие фентоламин;

к) любое очевидное различие в цвете кожи рук субъекта.

4. Ограничения в отношении субъектов во время исследования

31. Во время исследования в отношении субъектов устанавливаются следующие ограничения:

а) не допускаются физическая нагрузка на руки, а также интенсивная физическая нагрузка на организм в целом;

б) не допускается принимать ванну или душ в период нанесения лекарственного препарата и в период оценки реакции кожи;

в) не допускается нанесение косметических продуктов в виде мягких форм (кремов, смягчающих средств или аналогичных продуктов) на предплечья в течение 24 часов до начала исследования и в течение всего периода исследования.

5. Скрининг субъектов, ответивших на лечение

32. Включение в исследование субъектов, не ответивших на лечение, снижает возможность обнаружить по результатам исследования истинные различия между исследуемым и референтным лекарственными препаратами, если они существуют. Поэтому в пилотное исследование "длительность воздействия дозы – ответ" и опорное исследование биоэквивалентности необходимо включать только субъектов, ответивших на лечение.

33. Количественная оценка побледнения кожи в пилотном и основном (опорном) исследованиях с помощью хромаметра считается наиболее приемлемой. Однако из-за дискретности балльной шкалы (0 – 3 или 0 – 4 баллов) для визуального считывания

определение статуса субъекта, ответившего на лечение, может быть основано на визуальной оценке. Предлагаемая длительность воздействия дозы составляет 4 часа (для препаратов III группы активности) или 6 часов с оценкой побледнения кожи через 2 часа после удаления лекарственного препарата. У субъекта, ответившего на лечение, при визуальной оценке цвета кожи устанавливается изменение цвета по меньшей мере на 1 единицу.

34. Чтобы сохранить участки кожи на предплечье для использования в исследованиях зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" и исследованиях биоэквивалентности, для определения статуса субъекта, ответившего на лечение, исследования проводятся на других участках.

35. В отчет об исследовании необходимо включить критерии определения субъектов, ответивших на лечение (включая длительность воздействия дозы, величину ответа и указание исследуемого участка кожи). Статус субъекта, ответившего на лечение, может быть также подтвержден участием в предшествующем исследовании с анализом сужения сосудов.

6. Валидация прецизионности аналитической методики

36. Валидация прецизионности аналитической методики внутри участка кожи или между участками должна быть документирована у 4 – 6 субъектов, соответствующих критериям и ограничениям, изложенным в подразделах 2 – 4 настоящего раздела. Следует выбрать 4 необработанных контрольных участка на каждой передней поверхности предплечья. Четыре показания хромаметра следует снять для каждого участка в течение 1 часа.

37. Валидационное исследование подтверждает приемлемую прецизионность с использованием хромаметра для измерения степени побледнения кожи организацией, проводящей исследование биоэквивалентности. Исследование необходимо провести до введения лекарственного препарата.

38. Результаты необходимо изложить в отчете о пилотном исследовании (если такое исследование проводилось), а также в отчете об основном (опорном) исследовании биоэквивалентности *in vivo*.

7. Окклюзионное и неокклюзионное нанесение лекарственных препаратов

39. Информация о кортикостероидных препаратах для местного применения допускает использование окклюзионной повязки в терапии псориаза или трудно поддающихся лечению заболеваний. В информации о кортикостероидном лекарственном препарате (общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению) приводятся сведения о возможности или недопустимости использования данных лекарственных препаратов с окклюзионными

повязками. Если в информации о референтном кортикостероидном лекарственном препарате указано на допустимость использования окклюзионной повязки, пилотное исследование "длительность воздействия дозы – ответ" и основное (опорное) исследование биоэквивалентности *in vivo* могут проводиться с использованием окклюзионной повязки. Однако такие исследования не являются предпочтительными, поскольку анализ ранее проведенных пилотных исследований позволяет предположить, что в таких условиях величина ED₅₀ (длительность воздействия дозы для использования в основном (опорном) исследовании) будет уменьшаться по мере увеличения активности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения. Оценка зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" требует данных меньшей длительности воздействия дозы, чем ED₅₀. Очень короткая длительность воздействия дозы вызывает сложности при проведении исследования и способствует высокой вариабельности ответа. Таким образом, применение окклюзии целесообразно только для лекарственных препаратов с более низкой активностью (например, для VI и VII групп активности). Если окклюзия используется для пилотного исследования, те же условия следует использовать в основном (опорном) исследовании.

8. Способы нанесения и удаления лекарственных препаратов

40. В пилотном и основном (опорном) исследованиях приемлем любой из 2 способов нанесения и удаления лекарственного препарата:

а) разнесенное по времени нанесение и синхронное удаление, когда лекарственный препарат наносится на участки кожи в разное время, а удаляется в одно и то же время. После синхронного измерения исходного уровня сужения сосудов образцы препарата наносятся за 6; 4; 2; 1,5; 1; 0,75; 0,5; 0,25 часа до синхронного удаления всех нанесенных образцов препарата с кожи. Оценка побледнения кожи проводится через 0 (в момент времени непосредственно после удаления препарата); 2, 4, 6, 19 и 24 часа после удаления препарата;

б) синхронное нанесение и разнесенное по времени удаление, когда лекарственный препарат наносится на участки кожи в одно и то же время, а удаляется в разное время. После синхронного измерения исходного уровня сужения сосудов образцы препарата одновременно наносятся и затем удаляются спустя 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4; 6 часов после нанесения. Оценка побледнения кожи проводится через 6, 8, 11, 24 и 28 часов после нанесения препарата.

9. Стандартизация активности субъектов исследования, во время участия в исследовании

41. Все этапы и процедуры исследования у субъектов должны начинаться приблизительно в одно и то же время каждый день (допустимы отклонения в пределах 1 часа).

Должна проводиться проверка соблюдения достаточного отмывочного периода относительно неразрешенных лекарственных препаратов.

42. Предплечье субъекта исследования должно быть свободно от любых загрязнений или твердых частиц, которые способны препятствовать надлежащему нанесению лекарственного препарата или оценке фармакодинамического ответа. Проводить очищение кожи не рекомендуется из-за возможного влияния на процессы абсорбции действующего вещества и фармакодинамический ответ на лекарственный препарат. При необходимости очищение необходимо провести не менее чем за 2 часа до нанесения лекарственного препарата. Если очищение кожи проводилось, то информация о его проведении должна содержаться в отчете об исследовании.

43. Вне зависимости от условий проведения исследования (с окклюзией или без окклюзии) рекомендуется использовать защитное средство, не создающее эффекта окклюзионной повязки, для предотвращения размазывания или удаления кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения с участка кожи. Следует заботиться о недопущении контакта между защитным материалом и любым лекарственным препаратом с целью предотвращения непреднамеренной контаминации необработанных контрольных участков или других исследуемых участков.

44. Участки кожи должны быть удалены от локтевой ямки или запястья по меньшей мере на 3 – 4 см.

45. Референтный лекарственный препарат наносится на участки кожи одинаковой площади передних (внутренних) областей предплечий. Предлагаемая длительность воздействия дозы для пилотного исследования составляет 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4 и 6 часов, но может меняться в зависимости от исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата. 8 доз лекарственного препарата (то есть 8 участков кожи с нанесенным лекарственным препаратом (активные участки кожи)) должны быть поровну распределены между 2 руками субъекта исследований.

46. Количество лекарственного препарата, размер участка кожи, а также расстояние между участками должны определяться исследовательским центром. В рамках исследования используются дозы 2 – 10 мг/см² поверхности кожи и участки диаметром 1 см, если специально не обосновано иное. Участки должны располагаться на расстоянии 2,5 см между центрами в ряд или в шахматном порядке в зависимости от пригодности поверхности кожи (например, васкуляризации, наличия родинок и т. д.) и

длины руки. Необходимо исключить из анализа данных субъектов, у которых сосудосуживающие ответы 2 соседних участков перекрываются и исследователь не может различить сосудосуживающий ответ на каждом исследуемом участке.

47. Включение субъекта в исследование на основе измерений хрометра проводится после оценки хрометром 2 необработанных контрольных участков кожи на каждой руке.

48. Участки, на которые наносятся 8 доз с различной длительностью воздействия, и 4 контрольных необработанных участка случайным образом распределяются среди выбранных у субъекта 12 участков, при этом на каждой руке субъекта должны располагаться 6 участков: 2 необработанных контрольных участка и 4 участка с нанесенным кортикостероидным лекарственным препаратом.

49. В исследованиях с визуальной оценкой не требуется выделение контрольных необработанных участков, поскольку оценивание предполагает визуальное сравнение обработанного участка и окружающей кожи. 8 доз кортикостероидного лекарственного препарата с различной длительностью воздействия случайным образом распределяются между двумя руками субъекта, при этом на каждой руке субъекта должно быть 4 участка с нанесенным кортикостероидным лекарственным препаратом.

50. Перед измерением фармакодинамического ответа в конце периода наблюдения оставшийся после нанесения кортикостероидный лекарственный препарат для местного применения следует аккуратно удалить с поверхности кожи любым из следующих способов:

а) 3 последовательных промокания сухим ватным тампоном для удаления остатков лекарственного препарата. Данный способ пригоден при нанесении лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением, а также при синхронном нанесении кортикостероидного лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные промежутки времени;

б) промывание всех участков кожи мягким моющим средством и водой, промоkanie досуха участков неабразивным полотенцем и высушивание на воздухе в течение, по меньшей мере 5 минут перед оценкой. Если спустя 5 минут на коже субъекта обнаруживаются видимые кожные эффекты, связанные с промыванием, требуется больше времени до оценки. Данный способ пригоден при нанесении кортикостероидного лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением. Очистка поверхности рук проводится с применением минимального количества мягкого моющего средства (например, 1 капля жидкого моющего средства вспенивается на влажной поверхности рук, а затем смывается).

51. При нанесении лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением для всех длительностей воздействия дозы оценка исходного цвета кожи и побледнения кожи на каждом таком участке и необработанном контрольном участке проводится в течение 1 часа перед нанесением лекарственного

препарата с наибольшей длительностью воздействия дозы и спустя 0, 2, 4, 6, 19 и 24 часа после удаления лекарственного препарата по схеме согласно приложению № 1. Точка "0" соответствует моменту удаления кортикостероидного лекарственного препарата.

При одновременном нанесении кортикостероидного лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные промежутки времени для всех длительностей воздействия доз оценка исходного цвета кожи и побледнения кожи на каждом таком участке и необработанном контрольном участке проводится в течение 1 часа перед нанесением кортикостероидного лекарственного препарата на активные участки и спустя 6, 8, 11, 24 и 28 часов после нанесения кортикостероидного лекарственного препарата по схеме согласно приложению № 2. Точка "0" соответствует моменту нанесения кортикостероидного лекарственного препарата.

Оптимальное время оценки для любого метода нанесения и удаления может потребовать корректировки расписания оценки эффекта для конкретного кортикостероидного лекарственного препарата и исследуемого участка кожи. Для любого метода необходимо запланировать выполнение по меньшей мере одной оценки результата между 17 и 24 часами.

10. Анализ данных и фармакодинамическое моделирование

52. Требуется поправка первичных показаний хрометра для каждого профиля " побледнение кожи – время" (для участков с нанесением и контрольных участков без нанесения) относительно исходного уровня на этом участке. Показания хрометра для каждого участка нанесения кортикостероидного лекарственного препарата после поправки относительно исходного уровня необходимо скорректировать по среднему значению из 2 контрольных участков на той же руке с поправкой относительно исходного уровня (таблицы 1 – 3 приложения № 4).

Для каждой длительности воздействия дозы, скорректированной относительно исходного уровня и контрольным участкам (таблицы 1 и 4 приложения № 4) следует рассчитать методом трапеций одну из площадей под кривой ответа (AUEC):

$AUEC_{0-24}$ при нанесении лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением;

$AUEC_{6-28}$ при одновременном нанесении лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные промежутки времени. Как правило рассчитывается AUEC для наибольшей длительности воздействия дозы до 28 часов после нанесения лекарственного препарата.

53. Подгонка кривой для данных "длительность воздействия дозы – время" посредством использования усредненных по субъектам данных для каждой

длительности воздействия дозы не допускается. Необходимо осуществлять подгонку кривой по всем результатам наблюдений в отношении всех субъектов.

Программное обеспечение для моделирования должно позволять оценить ED_{50} и E_{max} для обобщенных данных 12 субъектов. Допустимы следующие методы подгонки кривой:

подгонка кривой в предположении нелинейной модели со смешанными эффектами (популяционная модель) с использованием соответствующего программного обеспечения (рисунок 1 приложения № 1). Нелинейная модель со смешанными эффектами учитывает внутри- и межиндивидуальную вариабельность;

подгонка кривой в предположении нелинейной регрессии методом наименьших квадратов с обобщением отдельных наблюдений всех субъектов (метод простого объединения данных).

54. По результатам оценки данных моделирования определяются для использования в основном (опорном) исследовании:

ED_{50} – длительность воздействия дозы, соответствующая половине максимального ответа;

D_1 – длительность воздействия дозы, соответствующая приблизительно половине ED_{50} ;

D_2 – длительность воздействия дозы, соответствующая приблизительно удвоенному значению ED_{50} .

Наблюдаемое значение ED_{50} может быть округлено до 15 минут для получения значения ED_{50} , используемого в основном (опорном) исследовании. Является приемлемым подтверждение зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", основанное на D_1 , составляющей 0,25 – 0,5 от наблюдаемой ED_{50} , и D_2 , составляющей 2 – 4 от наблюдаемой ED_{50} . Для активных кортикостероидных лекарственных препаратов с небольшими значениями ED_{50} необходима корректировка этих рекомендаций. Эти значения "охватывают" ED_{50} , составляя приблизительно 33 % и 67 %, от максимального ответа соответственно и образуют чувствительную часть кривой "длительность воздействия дозы – ответ".

55. Для данных полученных визуальным методом, проводится расчет:

площади под кривой эффекта (AUEC) для каждого профиля "сужение сосудов – время";

зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" в соответствии с пунктом 54 настоящих Требований;

показателей ED_{50} , D_1 и D_2 .

56. Если спонсор планирует обсудить вопросы, касающиеся валидации методики, профиля "длительность воздействия дозы – ответ" или других аспектов пилотного исследования "длительность воздействия дозы – ответ" до проведения основного (опорного) исследования *in vivo* биоэквивалентности, согласно пункту 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, спонсор клинического исследования вправе подать данные и резюме результатов пилотного исследования в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов для проведения экспертизы значений ED_{50} , D_1 и D_2 , а также представить предполагаемый протокол основного (опорного) исследования для их оценки в рамках научной и предрегистрационной консультации в соответствии с законодательством государств-членов.

При подаче результатов пилотного исследования спонсор вправе включить все данные исследования с обоснованием всех сведений, не включенных в фармакодинамический анализ.

Спонсор вправе принять решение, что уже обладает достаточными сведениями о зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения для проведения основного (опорного) исследования без пилотного исследования. Данное решение должно основываться на известных значениях ED_{50} , D_1 и D_2 соответствующего референтного лекарственного препарата в условиях клинического центра, что является неотъемлемой частью приемлемого основного (опорного) исследования. В целях одобрения данного решения спонсор вправе обратиться в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов за научной или предрегистрационной консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Формат представления компьютерных данных.

57. Первичные хроматические данные, скорректированные относительно исходного уровня данные, скорректированные относительно исходного уровня данные необработанных контрольных участков и данные AUEC должны быть представлены в виде отдельных файлов в табличном формате (примеры представлены в приложение № 3).

V. Основное (опорное) исследование биоэквивалентности *in vivo*

58. Целью основного (опорного) исследования является подтверждение в условиях *in vivo* биоэквивалентности исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата соответствующему референтному кортикостероидному лекарственному

препарату. В настоящих Требованиях определено минимальное отношение для зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", которое является условием включения субъектов в анализ данных. Поэтому в целом основное (опорное) исследование может начинаться без научного консультирования с уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов.

1. Дизайн исследования

59. Стандартным дизайном исследования является фармакодинамическое исследование биоэквивалентности с повторением длительностей воздействия однократных доз исследуемого и референтного кортикостероидных лекарственных препаратов в пределах одного дня и основанное на популяционном значении ED_{50} , установленном в пилотном исследовании.

60. Минимальное значение индивидуального отношения показателей AUEC в дозах D_2 и D_1 для референтного кортикостероидного лекарственного препарата должно составлять 1,25. Соответствие данному критерию определяется повторным нанесением референтного кортикостероидного лекарственного препарата в дозе D_1 , соответствующей приблизительно половине популяционной ED_{50} , и D_2 , соответствующей приблизительно удвоенной популяционной ED_{50} .

61. В исследование необходимо включить от 40 до 60 пригодных к оценке субъектов, то есть удовлетворяющих критериям "субъект ответивший на лечение" и "детектор" согласно пунктам 31-34, 68 настоящих Требованиях.

2. Критерии включения

62. В исследовании применяют критерии включения, описанные в подразделе 2 раздела IV настоящих Требованиях.

3. Критерии не включения субъектов в исследование и критерии исключения субъектов из исследования

63. В исследовании применяют критерии не включения и критерии исключения, описанные в подразделе 3 раздела IV настоящих Требованиях.

4. Ограничения в отношении субъектов во время исследования

64. Исследование имеет ограничения, описанные в подразделе 4 раздела IV настоящих Требованиях.

5. Скрининг субъектов, ответивших на лечение

65. Исследование участников на отклик (скрининг субъектов, ответивших на лечение) описано в подразделе 5 раздела IV настоящих Требований.

6. Валидация прецизионности аналитической методики

66. Валидация прецизионности аналитической методики описана в подразделе 6 раздела IV настоящих Требований.

7. Стандартизация активности субъектов исследования, во время участия в исследовании

67. Стандартизация активности субъектов исследования, во время исследования выполняется в соответствии с требованиями подраздела 9 раздела IV настоящих Требований.

68. Необходимо случайным образом распределять длительности воздействия исследуемых доз, нанесенных на участки кожи передней поверхности предплечий каждого субъекта согласно рекомендациям ниже. Участки нанесения могут быть с окклюзией или без окклюзии в соответствии с указаниями, приведенными в пункте 39 настоящих Требований, и результатам пилотного исследования. При проведении исследования на основе хронометрических оценок на каждой руке также необходимо оставлять необработанные контрольные участки кожи.

Участки с определением длительности воздействия дозы и контрольные участки на каждой руке должны включать в себя:

участки с исследуемым лекарственным препаратом с длительностью воздействия дозы, приблизительно соответствующей ED_{50} , определенной для референтного лекарственного препарата в пилотном исследовании (2 участка на каждой руке);

участки с референтным лекарственным препаратом с длительностью воздействия дозы, приблизительно соответствующей ED_{50} , как и для исследуемого лекарственного препарата (2 участка на каждой руке);

участок с меньшей длительностью воздействия дозы референтного лекарственного препарата (1 участок на руку);

участок с большей длительностью воздействия дозы референтного лекарственного препарата (D_1) (1 участок на руку);

контрольные участки без нанесения (2 участка на каждую руку).

Общее число исследуемых участков составляет 16 (по 8 участков на каждой руке). 8 нанесений следует рандомизировать, как указано выше. Схемы нанесения на каждой руке должны быть комплементарны, то есть D_2 является комплементарным D_1 , участки нанесения референтного лекарственного препарата комплементарны участкам нанесения исследуемого лекарственного препарата, а также комплементарны контрольные участки. Например, нанесение референтного лекарственного препарата на

определенный участок кожи на одной руке предполагает нанесение референтного лекарственного препарата на соответствующий участок кожи на другой руке. При определении участка кожи на одной руке как контрольного, соответствующий участок на второй руке также становится контрольным.

В качестве репрезентативной последовательности нанесения длительностей воздействия доз для каждого конкретного субъекта допускается использовать следующий порядок:

Локтевая ямка	
левая рука	правая рука
D ₁	D ₂
ИП	РП
К	К
РП	ИП
К	К
ИП	РП
D ₂	D ₁
РП	ИП
Запястье	
Примечание. ИП – исследуемый лекарственный препарат; РП – референтный лекарственный препарат; К – контрольный участок;	

69. Обязанностью спонсора является описание точной схемы участков нанесения лекарственных препаратов на кожу, то есть медиальное (ульнарное) и латеральное (радиальное) расположение участков по отношению к оси тела, а также расположение участков выше и ниже по отношению друг к другу.

70. Для оценки длительности воздействия дозы ED₅₀, D₁ и D₂ используется метод разнесенного по времени нанесения лекарственного препарата и синхронного удаления или метод синхронного нанесения лекарственного препарата и разнесенного по времени удаления в соответствии с методологией, использованной в пилотном исследовании.

При разнесенном по времени нанесении и синхронном удалении для любой длительности воздействия дозы и необработанных контрольных участков исходная оценка проводится в течение 1 часа перед нанесением лекарственного препарата с наибольшей длительностью воздействия дозы и спустя 0, 2, 4, 6, 19 и 24 часа после удаления лекарственного препарата. Фактическое время будет зависеть от времени дозирования и исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения. Точка "0" соответствует моменту удаления лекарственного препарата.

При синхронном нанесении и разнесенном по времени удалении для любой длительности воздействия дозы и необработанных контрольных участков исходная оценка проводится в течение 1 часа перед нанесением лекарственного препарата на активные участки, побледнение кожи оценивается после нанесения лекарственного препарата в точке D_2 и спустя 6, 8, 11, 24 и 28 часов. Фактическое время будет зависеть от времени дозирования и исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата. Точка "0" соответствует моменту нанесения лекарственного препарата. Если D_2 для определенного лекарственного препарата составляет, например, 4 часа, первая после исходной оценка побледнения на всех участках кожи с нанесением лекарственного препарата и контрольных участках проводится через 4 часа. Для любого метода необходимо запланировать по меньшей мере 1 оценку между 17 часами и 24 часами.

8. Анализ данных и статистический анализ

Анализ данных

71. Необходима поправка первичных показаний хрометра для каждого профиля " побледнение кожи – время" (для участков с нанесенным лекарственным препаратом и контрольных участков без нанесения) на исходное значение на данном участке. Следует скорректировать каждый участок нанесения лекарственного препарата после поправки относительно исходного уровня по среднему значению из 2 контрольных участков на той же руке с поправкой относительно исходного уровня (таблицы 1 – 4 приложения № 4 к настоящим Требованиям).

Следует рассчитать AUEC для каждой скорректированной относительно исходного уровня длительности воздействия дозы на контрольных участках (таблицы 3 – 6 приложения № 4):

$AUEC_{(0-24)}$ для нанесения препарата в разное время с последующим синхронным удалением;

$AUEC_{(D_2-28)}$ (от времени D_2 до 28 часов) для синхронного нанесения препарата с последующим удалением в разное время.

В анализ данных допускается включать только данные "детекторов", то есть субъектов, значения AUEC которых для двух длительностей воздействия D_1 и D_2 являются отрицательными и которые отвечают критерию "длительность воздействия дозы – ответ", описанному в таблице 6 приложения № 4 и в таблице 1 приложения № 5.

Критерий "длительность воздействия дозы – ответ":

$$\frac{AUEC \text{ в момент } D_2}{AUEC \text{ в момент } D_1} \geq 1,25$$

где:

$AUEC$ в момент $D_2 = 0,5 \times (AUEC$ в момент D_2 (левая рука) + $AUEC$ в момент D_2 (правая рука));

$AUEC$ в момент $D_1 = 0,5 \times (AUEC$ в момент D_1 (левая рука) + $AUEC$ в момент D_1 (правая рука)).

72. Анализ данных проводится в отношении субъектов с полным набором данных, то есть с данными о результатах двукратных оценок D_1 и D_2 и четырехкратных оценок исследуемого и референтного лекарственных препаратов и контрольных участков.

73. Оценка биоэквивалентности должна быть основана на значениях $AUEC$, рассчитанных в соответствии с пунктом 71 настоящих Требований при длительности воздействия дозы, приблизительно равной ED_{50} для исследуемого и референтного лекарственных препаратов (на участках, которые указаны в пункте 68 настоящих Требований).

74. Необходимо представить все данные исследования, включая данные субъектов, не ответивших на лечение. Любые данные, не используемые в оценке биоэквивалентности, необходимо сопроводить обоснованием (например: "субъект, не ответивший на лечение", "перекрывание сосудосуживающих эффектов на соседних участках" и др.).

Статистический анализ

75. Статистический анализ требует использования непреобразованных данных, поскольку значения $AUEC$ для исследуемого и референтного лекарственных препаратов, рассчитанные с поправкой относительно исходного уровня и относительно необработанного контрольного участка, как правило, являются отрицательными, но иногда могут быть и положительными. Наличие положительных и отрицательных значений избавляет от использования стандартных статистических преобразований. Не допустимо применять приближенные методы расчета (например, расчет доверительного интервала для разности средних значений исследуемого и референтного лекарственных препаратов и вычисление отношения границ данного доверительного интервала и оценки среднего значения референтного препарата). Предпочтительной методикой вычисления точного доверительного интервала для непреобразованных данных является методика расчета по Locke C.S. позволяет вычислить.

76. По методике Locke C.S. необходимо рассчитать 90 % доверительный интервал для отношения среднего $AUEC$ исследуемого препарата (среднее значение 4

повторностей) к среднему AUEC для референтного препарата (среднее значение 4 повторностей) согласно приложению № 5.

77. В настоящее время не установлены границы признания биоэквивалентности. Во время оценки представленных данных может потребоваться использование границ признания биоэквивалентности более широких, чем 80,00 – 125,00%, являющихся стандартными, что может увеличить сроки оценки данных.

78. Отчет об исследовании должен содержать рандомизационный код, определяющий нанесение на конкретные участки кожи каждой длительности воздействия дозы и контрольные участки.

Формат представления компьютерных данных

79. Первичные хронометрические данные, скорректированные относительно исходного уровня данные, скорректированные относительно исходного уровня и необработанных контрольных участков данные и данные AUEC должны быть размещены в виде отдельных файлов в табличном формате (примеры представлены в приложении № 4).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Требованиям к проведению
фармакокинетического и
клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

СХЕМА

**предлагаемого протокола пилотного исследования
с разнесенным по времени нанесением и синхронным
удалением лекарственного препарата**

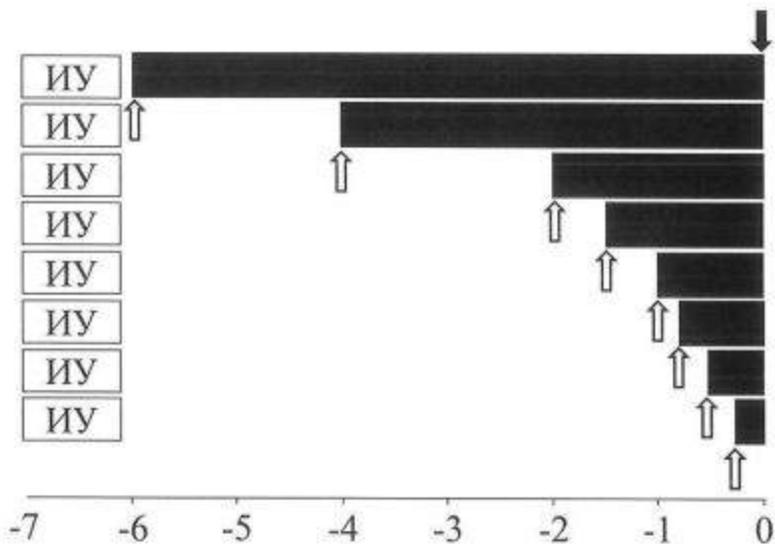


Рисунок 1

График оценки исходного цвета кожи, цвета кожи после нанесения и удаления лекарственного препарата

Примечание. -7...0 – время до удаления лекарственного препарата (ч);
ИУ – исходный уровень сужения сосудов кожи;



– нанесение лекарственного препарата;



– удаление лекарственного препарата.

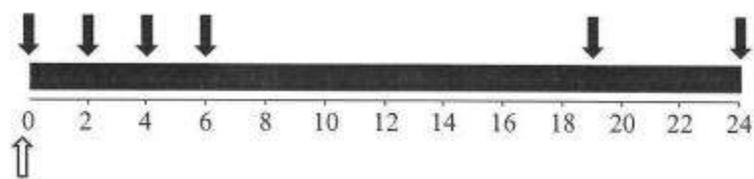


Рисунок 2

График оценки побледнения кожи

Примечание. 0...24 – время после лекарственного препарата (ч);



– время удаления лекарственного препарата;



– время оценки результатов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Требованиям к проведению
фармакокинетического и
клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

СХЕМА

**предлагаемого протокола пилотного исследования
с синхронным нанесением и разнесенным по времени
удалением лекарственного препарата**

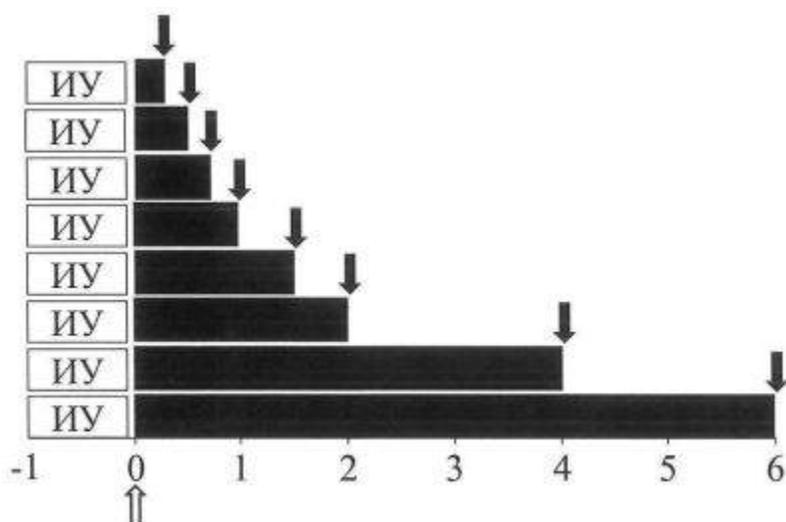


Рисунок 1

**График оценки исходного цвета кожи, цвета кожи после
нанесения и удаления лекарственного препарата**

Примечание. -1...6 – время после нанесения лекарственного препарата (ч);
ИУ – исходный уровень степени сужения сосудов кожи;



– нанесение лекарственного препарата;



– удаление лекарственного препарата.

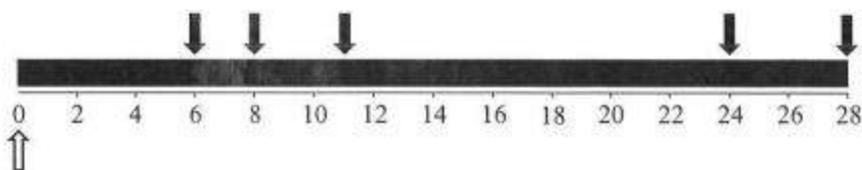


Рисунок 2

График оценки побледнения кожи

Примечание. 0...28 – время после нанесения лекарственного препарата (ч);



– время нанесения лекарственного препарата;



– время оценки результатов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Требованиям к проведению
фармакокинетического и
клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

ПРИМЕР

табличного и графического представления результатов пилотного исследования

1. Исследования при нанесении кортикостероидного лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением и при одновременном нанесении на все участки с последующим удалением через разные промежутки времени одинаково приемлемы.

2. В настоящем Приложении приведены результаты исследования с использованием только 2 контрольных участков без нанесения лекарственного препарата на каждой руке. Коррекция значений цвета кожи на остальных участках руки проводилась путем вычитания среднего значения цвета кожи этих 2 контрольных участков из каждого значения цвета кожи участка с нанесенным лекарственным препаратом на той же руке.

3. В таблице 1 представлены хроаметрические данные для одного субъекта исследования за 24 часа. Данные с поправкой на исходный уровень представлены в таблице 2. Данные с поправкой на исходный уровень скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата, после поправки на исходный уровень и данные $AUEC_{(0-24)}$ представлены в таблице 3. В примере приведенном в таблице 3, каждый участок нанесения лекарственного препарата корректировался относительно контрольного участка без нанесения лекарственного препарата.

4. В таблице 4 представлены значения $AUEC_{0-24}$. Подгонка кривой для модели E_{max} к обобщенным данным представлена на рисунке 1.

Таблица 1

Значения показаний хроаметра для субъекта исследований

Субъект	Продолжительность воздействия дозы, ч	Участок (обработанный/ не обработанный лекарственным препаратом)	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	0,25	не обр.	9,86	9,99	10,10	9,52	10,03	10,40	9,65
1	0,25	обр.	10,36	9,89	10,38	10,32	10,51	10,86	10,04
1	0,5	не обр.	9,27	8,20	9,78	8,54	9,61	9,87	9,59
1	0,5	обр.	9,59	8,77	9,35	9,27	8,78	10,87	9,59
1	0,75	не обр.	8,45	8,75	8,24	8,16	8,92	8,43	8,22
1	0,75	обр.	8,46	8,66	8,53	8,04	8,26	8,72	8,56
1	1	не обр.	9,00	9,63	8,45	8,03	8,94	9,33	9,66
1	1	обр.	8,52	8,80	8,87	8,53	8,05	8,66	8,21
1	1,5	не обр.	9,44	9,39	9,46	9,27	9,92	9,59	9,01
1	1,5	обр.	9,59	9,60	9,99	9,93	9,18	10,23	9,24
1	2	не обр.	10,12	10,13	9,50	9,93	9,39	10,95	10,84
1	2	обр.	10,28	10,25	10,68	10,15	10,31	11,46	8,92
1	4	не обр.	8,89	8,01	8,78	8,89	9,76	8,48	9,18
1	4	обр.	8,21	8,28	8,36	7,98	7,96	8,15	8,30
1	6	не обр.	9,18	9,46	8,79	8,03	9,29	10,11	9,52
1	6	обр.	9,37	9,61	9,30	8,92	9,20	10,16	9,63

Таблица 2

Значения показаний хроаметра для субъекта исследования с поправкой на исходный уровень

Субъект	Длительность воздействия дозы, ч	Участок (обработка/ не обработка лекарственным препаратом)	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	0,25	не обр.	-	0,13	0,24	-0,34	0,17	0,54	-0,21
1	0,25	обр.	-	-0,47	0,02	-0,04	0,15	0,50	-0,32
1	0,5	не обр.	-	-1,07	0,51	-0,73	0,34	0,60	0,32
1	0,5	обр.	-	-0,82	-0,24	-0,32	-0,81	0,81	0,23
1	0,75	не обр.	-	0,30	-0,21	-0,29	0,47	-0,02	-0,23
1	0,75	обр.	-	0,20	0,07	-0,42	-0,20	0,26	0,10
1	1	не обр.	-	0,63	-0,55	-0,97	-0,06	0,33	0,66
1	1	обр.	-	0,28	0,35	0,01	-0,47	0,14	-0,31
1	1,5	не обр.	-	-0,05	0,02	-0,17	0,48	0,15	-0,43
1	1,5	обр.	-	0,01	0,40	0,34	-0,41	0,64	-0,35
1	2	не обр.	-	0,01	-0,62	-0,19	-0,73	0,83	0,72
1	2	обр.	-	-0,03	0,40	-0,13	0,03	1,18	-1,36
1	4	не обр.	-	-0,88	-0,11	0,00	0,87	-0,41	0,29
1	4	обр.	-	0,07	0,15	-0,23	-0,25	-0,06	0,09
1	6	не обр.	-	0,28	-0,39	-1,15	0,11	0,93	0,33
1	6	обр.	-	0,24	-0,07	-0,45	-0,17	0,79	0,26

Таблица 3

Значения показаний хрометра для субъекта исследования с поправкой на исходный уровень, скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата, и данные $AUEC_{(0-24)}$

Субъект	Длительность воздействия дозы, ч	Участок (обработка/ не обработка лекарственным препаратом)	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата						$AUEC_{(0-24)}$ *
				0	2	4	6	19	24	
1	0,25	обр.	-	-0,60	-0,22	-0,30	-0,02	-0,04	-0,11	-1,23
1	0,5	обр.	-	0,25	-0,75	0,41	-1,15	0,21	-0,09	-7,39
1	0,75	обр.	-	-0,10	0,28	-0,13	-0,67	0,28	0,33	-1,48
1	1	обр.	-	-0,35	0,90	0,98	-0,41	-0,19	-0,97	-3,80

1	1,5	обр.	-	0,06	0,38	0,51	-0,89	0,49	0,08	-0,23
1	2	обр.	-	-0,04	1,02	0,06	0,76	0,35	-2,08	5,77
1	4	обр.		0,95	0,26	-0,23	-1,12	0,35	-0,20	-4,74
1	6	обр.		-0,04	0,32	0,70	-0,28	-0,14	-0,07	-1,53

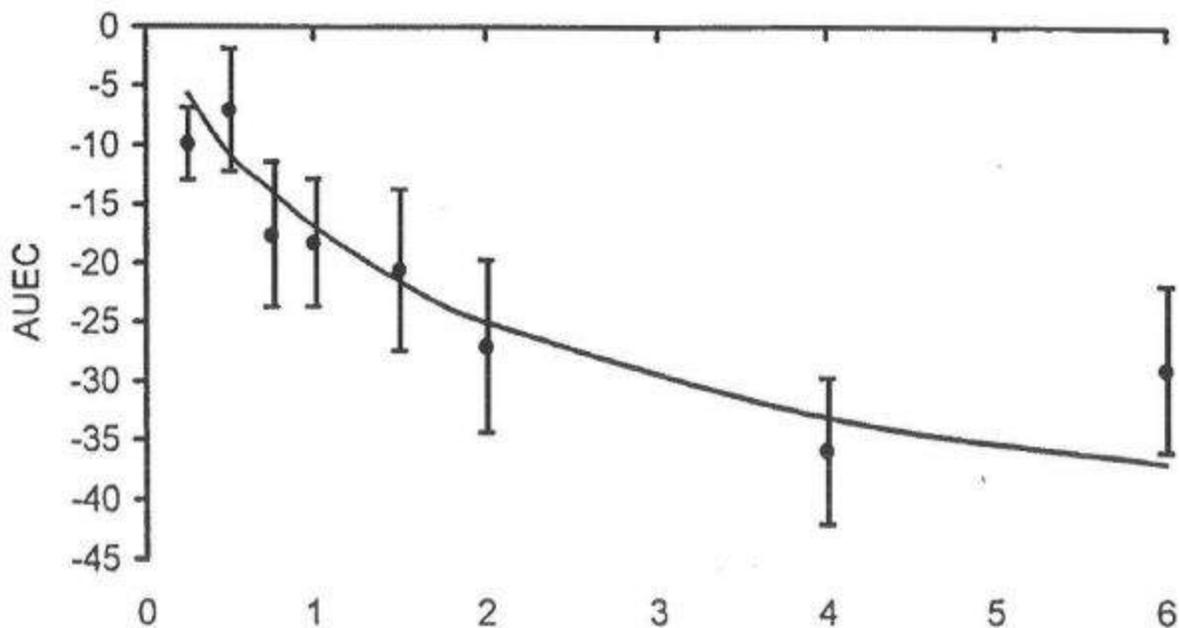
Примечание. * Значения $AUEC_{(0-24)}$ рассчитаны на основе данных, скорректированных относительно исходного уровня сосудистой реакции и изменения цвета контрольных участков кожи в соответствующие моменты времени.

Таблица 4

Значения $AUEC_{(0-24)}$ для 12 субъектов исследования при заданной длительности воздействия дозы

Длительность воздействия дозы, ч	Субъекты исследования											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0,25	-1,23	-0,02	-13,87	-27,7	-10,65	-10,41	4,20	-11,95	-12,36	1,15	-30,03	-7,25
0,5	-7,39	-6,13	-15,03	-3,71	7,72	-5,94	-12,31	7,45	12,95	-39,45	-39,56	14,73
0,75	-1,48	-8,92	-18,39	-43,82	-23,42	-2,29	1,34	5,95	1,88	-40,68	-61,06	-21,09
1	-3,80	-24,56	-16,25	-44,39	-20,37	-8,92	-18,84	8,78	-43,35	-16,19	-43,58	10,81
1,5	-0,23	-19,21	-15,44	-77,04	-19,95	-20,64	-42,70	1,26	-20,97	6,87	-40,73	0,51
2	5,77	-1,80	-23,74	-66,80	-32,00	-19,52	-37,29	-48,83	-39,79	10,75	-62,01	-10,51
4	-4,74	-43,07	-24,80	-62,96	-32,81	-8,52	-45,46	-71,77	-57,55	-37,64	-27,82	-14,89
6	-1,53	-41,56	-21,79	-71,60	-61,51	-19,01	-37,24	-8,14	-34,18	-35,01	-33,60	16,14

4. Наблюдаемые средние значения $AUEC_{(0-24)}$ (черные точки) и стандартная ошибка среднего (верхние и нижние пределы), а также модель E_{max} (непрерывная линия) с подгонкой кривой в соответствии с обобщенными данными исследования зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", полученными от 12 субъектов исследования в пилотном исследовании, приведены на рисунке.



Примечания: 1. 0...6 – длительность воздействия дозы (ч).

2. Данные, скорректированные относительно исходного уровня и контрольных участков, поэтому значение AUEC принято равным 0 при нулевой длительности воздействия дозы.

3. Подгонка кривой для модели E_{\max} производилась с использованием программного обеспечения для популяционного фармакокинетическо-фармакодинамического моделирования данных. Популяционные значения после подгонки кривой составляли: $ED_{50} = 1,89$ ч, $E_{\max} = 48,80$ единиц шкалы хрометра в час.

4. На основе этих данных о длительности воздействия, дозы отобранные как приблизительное значение ED_{50} для сравнения исследуемого и референтного лекарственных препаратов, а также значения D_1 и D_2 для основного (опорного) исследования биоэквивалентности *in vivo* составили: приблизительное значение $ED_{50} = 2,0$ ч, $D_1 = 1,0$ ч и $D_2 = 4,0$ ч.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4
к Требованиям к проведению
фармакокинетического
и клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

ПРИМЕР

табличного представления результатов данных основного (опорного) исследования и их анализа

Субъект	Обработка	Рука (правая/левая)	Место нанесения	й/ не обработанный лекарственным препаратом	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата						AUEC ₍₀₋₂₄₎
						0	2	4	6	19	24	
1	А	П	1	обр.	-	0,86	-0,27	-1,49	-1,36	-1,13	-1,18	-25,98
1	Б	П	2	обр.	-	-1,70	-1,75	-3,01	-2,08	-1,74	-1,22	-45,53
1	В	П	3	обр.	-	0,44	0,00	-0,85	-1,01	-0,69	-0,46	-16,20
1	Г	П	4	обр.	-	-0,04	-1,74	-2,56	-1,97	-0,35	-0,29	-27,29
1	В	Л	1	обр.	-	-1,91	-1,52	-2,44	-1,80	-0,32	-0,39	-27,19
1	Б	Л	2	обр.	-	-2,18	-2,72	-2,48	-2,69	-0,87	-0,67	-42,26
1	А	Л	3	обр.	-	0,42	-0,96	-1,77	-2,64	-2,05	-1,43	-46,87
1	Г	Л	4	обр.	-	-0,05	-2,05	-2,80	-3,77	-1,81	-1,78	-58,77

Примечание: Обработка:

А – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_1 (1 ч)

Б – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_2 (4 ч)

В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы, равной 2 ч

Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы, равной 2 ч

Таблица 4

Значения показаний хрометра с поправкой на исходный уровень, скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата для 12 субъектов исследования

Исследуемый лекарственный препарат

Субъект	Обработка*	Рука (правая/левая)	Место нанесения	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	В	П	3	0,44	0,00	-0,85	-1,01	-0,69	-0,46
1	В	Л	1	-1,91	-1,52	-2,44	-1,80	-0,32	-0,39
2	В	П	3	-1,51	-3,29	-3,45	-4,11	-0,89	-1,26
2	В	Л	1	0,23	-1,09	-0,94	-2,15	-2,05	-0,66
3	В	Л	3	-1,29	-1,75	-0,96	-0,90	-3,06	-1,05
3	В	П	2	0,02	-1,43	-2,24	-1,16	-1,56	-1,72
4	В	П	1	-0,02	-0,19	-0,52	-1,00	-0,43	-0,50

4	В	Л	3	-0,12	0,15	-0,29	-0,06	-0,07	0,12
5	В	Л	3	-0,36	-0,01	-0,19	-0,06	-0,72	-0,28
5	В	П	1	-0,02	-0,63	-1,13	-0,90	-0,88	-0,03
6	В	П	4	-0,80	0,60	0,32	0,30	-1,09	-1,53
6	В	Л	3	-1,08	-0,45	-0,98	-0,83	-1,18	-0,07
7	В	П	4	-0,28	0,25	-0,34	-0,64	-0,64	-0,41
7	В	Л	1	0,67	0,74	0,72	1,03	0,33	-0,11
8	В	П	4	-0,40	0,49	0,46	0,00	-0,35	0,78
8	В	Л	3	0,30	0,05	0,07	0,19	-0,05	-0,28
9	В	П	1	-0,71	-1,13	-1,94	-2,40	-1,70	-1,41
9	В	Л	3	-0,34	-0,52	-1,46	-1,41	-0,31	-1,10
10	В	П	1	-0,49	-0,43	-0,63	-0,10	-0,50	-1,10
10	В	Л	3	0,10	-0,66	-0,44	-0,68	-0,34	-0,86
11	В	Л	2	-0,58	-0,93	-1,60	-2,29	-0,24	-0,54
11	В	П	3	0,12	-1,67	-1,71	-2,34	0,15	-1,28
12	В	Л	3	0,05	-0,08	-0,18	-0,35	-1,28	-0,46
12	В	П	3	-0,60	0,15	0,19	-0,42	-0,40	-0,32
Среднее значение				-0,30	-0,57	-0,86	-0,96	-0,76	-0,62
Стандартное отклонение, SD				0,65	0,91	1,01	1,12	0,76	0,59
Ошибка среднего значения, SE				0,13	0,19	0,21	0,23	0,16	0,12
Коэффициент вариации, % CV				217	161	118	117	100	96
*Примечание: Обработка В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2 часа									

Референтный лекарственный препарат

Субъект	Обработка*	Рука (правая/левая)	Место нанесения	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	Г	П	4	-0,04	-1,74	-2,56	-1,97	-0,35	-0,29
1	Г	Л	4	-0,05	-2,05	-2,80	-3,77	-1,81	-1,78
2	Г	П	4	-0,23	-1,58	-2,53	-2,53	0,00	-0,49
2	Г	Л	4	-2,30	-2,88	-2,15	-3,05	2,09	0,27
3	Г	П	1	1,25	-0,10	-1,99	-1,52	0,24	-1,24
3	Г	Л	4	-0,04	-0,28	-1,30	-1,23	-0,77	-1,07
4	Г	П	4	-0,43	-0,34	-1,50	-1,80	-0,74	-0,96
4	Г	Л	2	-0,47	-0,22	-0,49	-0,83	-0,89	-0,82
5	Г	Л	2	-0,71	-1,77	-1,62	-2,62	-0,76	-0,60
5	Г	П	3	0,46	-1,23	-1,23	-1,61	-1,70	-0,47
6	Г	П	1	-0,11	0,20	1,35	0,86	-0,77	-1,00
6	Г	Л	4	-0,95	-1,07	-0,52	-1,17	-2,33	-1,52
7	Г	П	2	-0,22	-0,30	-0,42	-0,18	-0,74	-1,00
7	Г	Л	4	-0,51	0,03	-0,76	-0,12	-0,42	-1,24

8	Г	П	2	0,51	0,30	0,92	0,63	0,56	0,34
8	Г	Л	1	-0,44	0,08	-0,16	-0,95	-2,00	-1,49
9	Г	П	4	-0,40	-1,15	-2,25	-2,57	-1,20	-1,55
9	Г	Л	2	-1,16	-1,05	-1,90	-1,80	-1,06	-1,42
10	Г	Л	3	0,28	-0,31	-1,16	-1,40	-0,64	-0,57
10	Г	П	1	-0,14	-0,05	-0,24	-0,63	-0,41	-1,09
11	Г	П	1	-0,46	-0,82	-1,10	-2,15	-0,47	-0,59
11	Г	Л	4	-0,15	-1,45	-1,66	-1,61	-1,14	0,55
12	Г	П	1	-0,25	-0,76	-1,35	-2,29	-1,23	-0,99
12	Г	Л	4	1,89	0,73	2,07	0,82	-0,59	0,70
Среднее значение				-0,19	-0,74	-1,06	-1,40	-0,71	-0,76
Стандартное отклонение, SD				0,79	0,87	1,23	1,20	0,90	0,68
Ошибка среднего значения, SE				0,16	0,18	0,25	0,25	0,18	0,14
Коэффициент вариации, % CV				405	117	116	86	126	89

*Примечание:

Обработка Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2 часа

Таблица 5

Значения $AUEC_{(0-24)}$ для правой и левой руки и среднее значение для двух рук при длительностях воздействия дозы, равных D_1 и D_2 , а также отношение среднего значения $AUEC$ при D_2 к среднему значению $AUEC$ при D_1 для 12 субъектов

$AUEC_{(0-24)}$ при D_1				$AUEC_{(0-24)}$ при D_2				$AUEC$ при $D_2/ AUEC$ при D_1
субъект	рука (левая/ правая)	$AUEC$	$AUEC$ (среднее)	субъект	рука (левая/ правая)	$AUEC$	$AUEC$ (среднее)	
1	П	-25,98	-36,42	1	П	-45,53	-43,90	1,21
1	Л	-46,87		1	Л	-42,26		
2	П	-62,43	-45,09	2	П	-69,72	-59,96	1,33
2	Л	-27,76		2	Л	-50,20		
3	П	-22,53	-28,41	3	П	-31,87	-64,04	2,25
3	Л	-34,29		3	Л	-96,21		
4	П	-7,49	-11,70	4	П	-27,48	-23,30	1,99
4	Л	-15,91		4	Л	-19,12		
5	Л	-16,59	-17,36	5	Л	-25,01	-16,58	0,95
5	П	-18,14		5	П	-8,15		
6	П	-8,24	-10,44	6	П	-27,36	-9,33	0,89
6	Л	-12,64		6	Л	8,70		
7	П	-10,89	-13,36	7	П	-20,44	-23,68	1,77
7	Л	-15,83		7	Л	-26,92		

8	Л	7,08	4,69	8	Л	-26,16	-21,02	-4,48
8	П	2,31		8	П	-15,88		
9	Л	-34,22	-13,82	9	Л	-33,80	-21,39	1,55
9	П	6,58		9	П	-8,97		
10	Л	-4,10	3,06	10	Л	-52,60	-43,79	-14,29
10	П	10,23		10	П	-34,97		
11	П	-33,30	-37,30	11	П	-57,00	-52,20	1,40
11	Л	-41,30		11	Л	-47,40		
12	П	-0,55	-21,06	12	П	-29,24	-28,22	1,34
12	Л	-41,57		12	Л	-27,20		

Примечание: Значения, взятые в рамку указывают, что отношение среднего значения AUEC при D₂ к D₁ 1,25.

Таблица 6

Значения AUEC₍₀₋₂₄₎ для правой и левой руки и среднее значение для двух рук для исследуемого и референтного лекарственных препаратов для 12 субъектов при длительности воздействия дозы, равной 2 часа

AUEC ₍₀₋₂₄₎ исследуемого лекарственного препарата					AUEC ₍₀₋₂₄₎ референтного лекарственного препарата				
субъект	рука (левая/правая)	место нанесения	AUEC	AUEC (среднее)	субъект	рука (левая/правая)	место нанесения	AUEC	AUEC (среднее)
1	П	3	-16,20	-21,69	1	П	4	-27,29	-43,03
1	Л	1	-27,19		1	Л	4	-58,77	
2	Л	3	-56,98	-48,52	2	П	4	-28,65	-22,20
2	П	1	-40,06		2	Л	4	-15,75	
3	Л	3	-43,63	-38,99	3	П	1	-15,27	-18,65
3	П	2	-34,36		3	Л	4	-22,03	
4	П	1	-14,06	-7,62	4	П	4	-26,67	-22,42
4	Л	3	-1,18		4	Л	2	-18,18	
5	Л	3	-8,39	-13,34	5	Л	2	-35,48	-34,25
5	П	1	-18,29		5	П	3	-33,01	
6	П	4	-9,51	-15,23	6	П	1	0,01	-18,83
6	Л	3	-20,96		6	Л	4	-37,68	
7	П*	4	-12,05	0,98	7	П	2	-12,17	-10,96
7	Л*	1	14,01		7	Л	4	-9,75	
8	П*	4	0,30	0,56	8	П	2	13,57	-7,94
8	Л*	3	0,81		8	Л	1	-29,45	
9	П*	1	-43,68	-32,05	9	П	4	-41,15	-37,40
9	Л*	3	-20,42		9	Л	2	-33,65	
10	П*	1	-10,61	-11,51	10	Л	3	-20,35	-16,10

10	Л*	3	-12,41		10	П	1	-11,86	
11	Л*	2	-26,33	-26,18	11	П	1	-26,13	-26,73
11	П*	3	-26,04		11	Л	4	-27,33	
12	Л*	3	-15,77	-11,62	12	П	1	-35,19	-12,56
12	П*	3	-7,47		12	Л	4	10,08	
Среднее значение			-18,77	-18,77	Среднее значение			-22,59	-22,59
Стандартное отклонение, SD			16,45	15,28	Стандартное отклонение, SD			16,14	10,92
Ошибка среднего значения, SE			3,36	3,12	Ошибка среднего значения, SE			3,30	2,23
Коэффициент вариации, %CV			88	81	Коэффициент вариации, %CV			71	48

Примечание: Обведены данные AUEC семи субъектов, у которых отношение AUEC при D_2 к D_1 1,25 (таблица 5), то есть субъектов исследования, пригодных к оценке. Эти данные AUEC использованы для расчета 90% доверительного интервала согласно приложению № 5 к Требованиям.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5
к Требованиям к проведению
фармакокинетического
и клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

РАСЧЕТ

точного 90 % доверительного интервала для непреобразованных данных по Locke C.S.

В настоящем документе представлена методика расчета точного 90 % доверительного интервала по непреобразованным данным основного (опорного) исследования биоэквивалентности приведенным в таблице 6 приложения № 5 к Требованиям к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения. Для расчета доверительного интервала использованы только средние значения AUEC "детекторов". Средние значения AUEC субъектов исследования в основном (опорном) исследовании, соответствующие критерию "длительность воздействия дозы – ответ", приведенному в пункте 71 Требований к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения, приведены в следующей таблице.

Субъект	AUEC ₍₀₋₂₄₎ исследуемого лекарственного препарата (среднее)	AUEC ₍₀₋₂₄₎ референтного лекарственного препарата (среднее)
2	-48,52	-22,20

3	-38,99	-18,65
4	-7,62	-22,42
7	0,98	-10,96
9	-32,05	-37,40
11	-26,18	-26,73
12	-11,62	-12,56

Для расчета доверительного интервала следует вычислить следующие промежуточные величины:

$$\bar{X}_T = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_{T_i} \quad \text{и} \quad \bar{X}_R = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_{R_i}$$

где:

n – число пригодных к оценке субъектов (7 в данном примере).

Далее по приведенным ниже формулам необходимо рассчитать выборочное среднее, выборочную дисперсию и выборочную ковариацию для средних значений АУЕС отдельных субъектов, пригодных к оценке.

$$\hat{\sigma}_{TT} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_{T_i} - \bar{X}_T)^2}{n-1} \quad \hat{\sigma}_{RR} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_{R_i} - \bar{X}_R)^2}{n-1}$$

$$\hat{\sigma}_{TR} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_{T_i} - \bar{X}_T)(X_{R_i} - \bar{X}_R)}{n-1}$$

В данном примере эти значения составили:

$$\bar{X}_T = -23,43, \quad \bar{X}_R = -21,56, \quad \hat{\sigma}_{TT} = 323,13, \quad \hat{\sigma}_{RR} = 80,10, \quad \hat{\sigma}_{TR} = 78,83$$

t определяют как значение 95-ого перцентиля t -распределения с $n - 1$ степенями свободы. Например, при $n = 7$ значение t (для 6 степеней свободы) составляет 1,9432.

Далее определяют

$$G = \frac{t^2 \hat{\sigma}_{RR}}{n \bar{X}_R^2}$$

Для построения корректного доверительного интервала требуется выполнение условия: $G < 1$.

Если $G > 1$, исследование не соответствует требованиям биоэквивалентности *in vivo*.
В данном примере G составляет 0,0930.

Если $G < 1$, рассчитывают:

$$K = \left(\frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R}\right)^2 + \frac{\hat{\sigma}_{TT}}{\hat{\sigma}_{RR}}(1 - G) + \frac{\hat{\sigma}_{TR}}{\hat{\sigma}_{RR}} \left(G \frac{\hat{\sigma}_{TR}}{\hat{\sigma}_{RR}} - 2 \frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R}\right).$$

В данном примере K составляет 2,791.

После этого становится возможным рассчитать границы доверительного интервала:

$$\frac{\left(\frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \div G \frac{\hat{\sigma}_{TR}}{\hat{\sigma}_{RR}}\right) \mp \frac{t}{\bar{X}_R} \sqrt{\frac{\hat{\sigma}_{RR}}{n} K}}{1 \div G}$$

В данном примере границы 90 % доверительного интервала составляют 53,60 % и 165,90 % на основе данных семи пригодных к оценке субъектов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 10
к Правилам проведения
исследований
биоэквивалентности
лекарственных препаратов в
рамках Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ

к проведению фармакокинетического и клинического
изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов
с модифицированным высвобождением

Сноска. Правила дополнены приложением № 10 в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 04.09.2020 № 67 (вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его официального опубликования).

I. Общие положения

1. Настоящие Требования содержат указания по проведению исследований, необходимых для определения эффективности, безопасности, биофармацевтических и фармакокинетических свойств лекарственных препаратов в лекарственной форме с модифицированным высвобождением для приема внутрь, внутримышечного и подкожного введения и трансдермальных лекарственных форм в отношении человека,

а также по установлению общих принципов планирования, проведения и оценки результатов таких исследований.

2. Настоящие Требования содержат также указания по проведению исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов с пролонгированным и отсроченным высвобождением.

3. Каждое из обстоятельств, при которых может быть разработан лекарственный препарат в лекарственной форме с модифицированным высвобождением (далее – лекарственный препарат с модифицированным высвобождением), требует отдельных рекомендаций и стандартов. Эти обстоятельства делятся на 3 группы:

а) регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением новых химических соединений;

б) регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, действующее вещество которого зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения (например, препарата с обычным высвобождением);

в) упрощенная регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, ссылающаяся на лекарственный препарат с модифицированным высвобождением, находящийся на рынке (например, регистрация в качестве воспроизведенного или гибридного лекарственного препарата).

4. В каждом конкретном случае должны быть определены виды и количество выполняемых исследований с учетом свойств и области применения лекарственной формы, а также предполагаемого терапевтического применения лекарственного препарата.

II. Определения

5. Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

"внутримышечный (подкожный) депо-препарат" (depot formulation) – препарат для внутримышечного или подкожного введения, высвобождающий действующее вещество непрерывно в течение определенного отрезка времени. К подкожным препаратам относят имплантаты;

"лекарственная форма с двухфазным высвобождением" (biphase release formulation) – лекарственная форма, которая в первую фазу быстро высвобождает часть дозы, обеспечивающей терапевтическую концентрацию действующего вещества в течение короткого отрезка времени после применения. В течение второй, продленной, фазы происходит высвобождение остальной части дозы, необходимой для поддержания эффективной терапевтической концентрации действующего вещества в течение продолжительного периода;

"лекарственная форма с обычным высвобождением" (immediate release dosage form, immediate release formulation) – лекарственная форма, скорость, и (или) время, и (или)

место высвобождения действующего вещества которой не модифицируются введением специальных вспомогательных веществ и (или) применением особой технологии производства;

"лекарственная форма с отсроченным высвобождением" (delayed release dosage form, delayed release formulation) – лекарственная форма, высвобождение действующего вещества которой является отложенным на определенный отрезок времени после применения дозы. Последующее высвобождение аналогично высвобождению из лекарственной формы с обычным высвобождением;

"лекарственная форма с пульсирующим (прерывистым) высвобождением" (pulsatile release dosage form) – лекарственная форма с порционным высвобождением действующего вещества через определенные интервалы времени;

"многоединичная лекарственная форма" (multiple-unit dosage form) – лекарственная форма, содержащая множество отдельных (например, в желатиновой капсуле) или спрессованных в таблетку единиц (например, пеллет или гранул), каждая из которых содержит вспомогательные вещества, контролирующие высвобождение действующего вещества";

"одноедичная лекарственная форма" (single-unit dosage form) – лекарственная форма, состоящая только из одной единицы (например, в форме осмотической таблетки);

"пластырь трансдермальный" (transdermal patch, transdermal drug delivery system) – мягкая форма лекарственного препарата различного размера, содержащая одно действующее вещество или более, наносимая на неповрежденную кожу для достижения системной доступности. Существует 2 основных типа пластырей трансдермальных в зависимости от способа распределения действующего вещества в компонентах пластыря:

матричные (с высвобождением действующего вещества путем диффузии);

резервуарные (с контролируемым мембраной высвобождением действующего вещества из жидкой камеры).

III. Обоснование разработки

6. Разработка лекарственного препарата с модифицированным высвобождением действующего вещества должна основываться на четко определенной клинической необходимости (например, повышение восприимчивости и (или) безопасность пациентов) и на единстве физиологических, фармакодинамических и фармакокинетических принципов.

7. Регистрационное досье лекарственного препарата с модифицированным высвобождением должно содержать полное обоснование физической формы лекарственного препарата (с модифицированным высвобождением и механизма высвобождения), выбора лекарственной формы (с описанием функциональных

характеристик препарата *in vitro* и *in vivo*), выбора содержания действующего вещества в единице лекарственной формы, а также клинического обоснования новой лекарственной формы

(в особенности в связи с предлагаемыми показаниями к применению и режимом дозирования).

1. Клиническое обоснование

8. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением приемлема, если действующее вещество способно обеспечивать желаемый клинический эффект при фармакокинетическом профиле, отличающемся от достигаемого профиля при применении лекарственной формы с обычным высвобождением.

9. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением может иметь ряд преимуществ по сравнению с лекарственной формой с обычным высвобождением, например:

а) уменьшенные флуктуации (колебания) плазменной концентрации препарата, способные обеспечить более продолжительные эффекты и (или) уменьшенную частоту возникновения случаев и (или) интенсивность нежелательных реакций;

б) меньшая частота применения и потенциальное повышение восприимчивости пациентами;

в) другой путь введения (внутримышечное, подкожное или с использованием пластырей трансдермальных) (за исключением приема внутрь).

10. Разработка лекарственной формы с двухфазным высвобождением целесообразна при необходимости быстрого начала действия лекарственного препарата с последующим пролонгированным высвобождением.

11. Разработка лекарственной формы с отсроченным высвобождением целесообразна в целях защиты действующего вещества от кислой среды желудка, защиты желудка от действующего вещества или если высвобождение действующего вещества предусмотрено в определенном сегменте кишечника.

12. Разработка лекарственной формы с пульсирующим (прерывистым) высвобождением целесообразна, если лечение требует коррекции с учетом суточного (циркадного) ритма имеющегося состояния или при необходимости введения с низкой частотой, а для достижения эффективности необходим колеблющийся профиль плазменной концентрации, свойственный лекарственной форме с обычным высвобождением.

2. Применение и режим дозирования

13. В регистрационном досье лекарственного препарата необходимо четко указать условия введения лекарственной формы с модифицированным высвобождением и, если

приемлемо, ее применение вместе с лекарственной формой с обычным высвобождением в следующих ситуациях:

в начале лечения;

при необходимости подбора дозы;

для поддержания терапевтического эффекта;

при лечении острых заболеваний;

для особых групп населения (пожилые люди, дети и пациенты с почечной или печеночной недостаточностью).

В регистрационном досье лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимо обосновать отсутствие дозировок лекарственных форм с модифицированным высвобождением, охватывающих все необходимые уровни доз (например, низкие дозы для специальных групп населения).

При наличии в обороте одновременно модифицированных и немодифицированных лекарственных форм необходимо в информации о лекарственном препарате дать рекомендации:

по замене лекарственных форм с обычным высвобождением на лекарственные формы с модифицированным высвобождением;

по обеспечению оптимальных условий применения (например, указания не жевать или не разрушать таблетки), если это влияет на биофармацевтические свойства лекарственного препарата.

IV. Исследования лекарственных форм с модифицированным высвобождением, содержащих новые химические соединения в качестве действующих веществ

14. Если новое химическое соединение входит в качестве действующего вещества в состав разрабатываемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, регистрационное досье такого препарата должно содержать соответствующие фармацевтические и химические данные, необходимые доклинические исследования и полный комплект данных клинических исследований.

1. Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь, содержащих новое химическое соединение

15. Новое химическое соединение, входящее в качестве действующего вещества в состав разрабатываемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, требует представления всех фармакокинетических данных. Дополнительная документация, специфичная для лекарственной формы с модифицированным высвобождением, включает в себя данные исследований, направленных на оценку факторов, влияющих на биофармацевтические характеристики лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, как это указано в подразделе 1 раздела V настоящих Требований.

16. Для предотвращения дублирования исследований (например, исследование дозовой и временной зависимости) рекомендуется в период клинической разработки проводить фармакокинетические исследования лекарственной формы с модифицированным высвобождением как можно раньше. Начальные исследования I фазы разработки (например, исследования, впервые проводимые с участием человека) проводят, используя раствор для приема внутрь или лекарственный препарат с обычным высвобождением, в ходе которых получают основные фармакокинетические характеристики действующего вещества (t_{max} , V_d , Cl, терминальный период полувыведения, путь (пути) выведения). Исследования взаимодействия лекарственных средств и исследования в особых группах населения проводят, используя лекарственный препарат с модифицированным высвобождением. В дополнение к обычным фармакокинетическим исследованиям, необходимым для любого нового лекарственного препарата (например, определение фармакокинетических параметров при однократном и многократном введении доз, а также (при необходимости) влияние пищи и пропорциональность дозы), необходимо описать механизм контроля высвобождения действующего вещества. Это осуществляется в ходе исследований биоэквивалентности (относительной биодоступности), выполняемых с использованием различных составов и (или) методов производства, в которых, например, изменяется количество вспомогательного вещества, контролирующего высвобождение. Если возможно, полученные *in vivo* фармакокинетические профили необходимо сопоставить с профилями высвобождения действующего вещества *in vitro* (приложение № 1 к настоящим Требованиям).

Исследования влияния пищи на лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь

17. Взаимодействие с пищей может быть обусловлено действующим веществом или лекарственным препаратом (последнее наиболее важно для препаратов с модифицированным высвобождением).

18. Оптимальные экспериментальные условия исследования влияния пищи предполагают употребление очень жирной пищи непосредственно перед приемом лекарственного препарата в соответствии с указаниями подраздела 1 раздела V настоящих Требований.

19. Исследования влияния пищи на лекарственные препараты с модифицированным высвобождением рекомендуется проводить на ранних этапах разработки, чтобы в исследования клинической эффективности и безопасности можно было включить соответствующие рекомендации по применению препарата по отношению к приему

пищи. Это также важно для безопасности, поскольку оценить перспективный риск быстрого высвобождения дозы необходимо перед началом исследований эффективности и безопасности.

20. Для оценки влияния пищи на абсорбцию действующего вещества нового лекарственного препарата иногда достаточно провести перекрестное исследование в 2 группах (прием лекарственного препарата с модифицированным высвобождением натощак и после приема пищи). При наличии клинически значимого влияния пищи на лекарственный препарат с модифицированным высвобождением, может потребоваться дополнительное исследование (исследования) с использованием раствора для приема внутрь для оценки того, относится ли влияние пищи к лекарственному препарату, лекарственной форме или к действующему веществу. В этом случае можно провести перекрестное исследование в 4 группах: лекарственный препарат с модифицированным высвобождением натощак и после приема пищи в сравнении с раствором для приема внутрь (или препаратом с обычным высвобождением, если не представляется возможным использовать раствор), принимаемым натощак и после приема пищи.

21. При наличии клинически значимого влияния пищи на лекарственный препарат с модифицированным высвобождением, для разработки рекомендаций по дозированию могут потребоваться дополнительные исследования взаимодействия лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с пищей (например, исследования влияния различных видов пищи в зависимости от ее калорийности и состава, направленные на установление влияния пищи, принимаемой в определенное время до и после приема лекарственного препарата, и т. д.).

2. Фармакокинетические исследования пластырей трансдермальных

22. Если новое химическое действующее вещество разрабатывается для применения в составе пластыря трансдермального, регистрационное досье такого лекарственного препарата должно содержать соответствующие фармацевтические и химические данные, необходимые доклинические исследования, а также полный комплект данных клинических исследований.

23. В целом кинетика доставки действующего вещества из пластыря трансдермального определяется взаимодействием между действующим веществом, вспомогательными веществами лекарственного препарата и кожей. Для оценки характеристик диффузии действующего вещества и лимитирующей скоростью стадии, определяющей системную биодоступность (например, высвобождение и (или) накопление кожей действующего вещества), и (или) других соответствующих свойств лекарственного препарата, необходимо провести исследования *in vitro* и *in vivo*. Фармакокинетические исследования должны включать исследования по однократному и многократному применению, учитывающие такие аспекты, как:

зависимость абсорбции, от места нанесения;

флуктуацию концентраций;

латентный период;

профиль "концентрация – время" после удаления пластыря трансдермального.

Желательно установить связь между свойствами *in vitro* и *in vivo* (IVIVC) для пластыря трансдермального. В случае разработки нескольких дозировок необходимо исследовать пропорциональность этих дозировок в соответствии с требованиями подраздела 1 раздела V настоящих Требований.

24. В дополнение к стандартным исследованиям I фазы необходимо провести исследование на:

раздражение кожи;

сенсбилизацию (приложение № 2 к настоящим Требованиям);

фототоксичность и адгезивность пластыря трансдермального (приложение № 3 к настоящим Требованиям).

При оценке адгезивности пластыря трансдермального необходимо учесть влияние внешних факторов (например, температуры, солнцезащитных кремов). Как правило, пластыри трансдермальные предназначены для применения у пожилых лиц. Следовательно, испытания необходимо проводить с участием лиц с состоянием кожи, характерным для такой возрастной группы. Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) к лекарственному препарату должна содержать конкретные указания по применению в особых случаях (например, в сауне). Для предотвращения ошибок применения пластырей трансдермальных (например, при плохом зрении) разработка пластырей трансдермальных незаметных на коже пациента должна рассматриваться с консервативной точки зрения. В таких случаях для увеличения заметности пластыря на него наносят легко заметную краску.

3. Фармакокинетические исследования внутримышечных (подкожных) депо-препаратов

25. Кинетика внутримышечных (подкожных) депо-препаратов определяется взаимодействием действующего вещества лекарственного препарата и мышечной ткани. Для оценки характеристик диффузии действующего вещества из внутримышечного или подкожного депо и лимитирующей скорости стадии, определяющей системную биодоступность (например, высвобождение действующего вещества из кожного резервуара) и (или) обстоятельств, опосредованных препаратом, необходимо провести исследования *in vitro* и *in vivo*. Фармакокинетические исследования должны включать в себя исследования с однократным и многократным введением дозы внутримышечных (подкожных) депо-препаратов, учитывающие определенные аспекты (например, зависимость абсорбции от места применения, флуктуацию концентрации, латентный период). Необходимо установить связь между свойствами *in vitro* и *in vivo* (IVIVC) для внутримышечных (подкожных) депо-препаратов. В случае применения нескольких дозировок внутримышечных (

подкожных) депо-препаратов необходимо соответствующим образом исследовать пропорциональность этих дозировок внутримышечных (подкожных) депо-препаратов.

V. Исследования лекарственных форм с модифицированным высвобождением, действующее вещество которых зарегистрировано в составе лекарственного препарата с другой скоростью высвобождения

26. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением разрабатываются на основе существующей зависимости между фармакологическим (токсикологическим) ответом и характеристиками системной экспозиции действующего вещества и (или) метаболита (метаболитов). Следовательно, цель разработки лекарственной формы с модифицированным высвобождением в большинстве случаев состоит в достижении общей экспозиции (AUC) действующего вещества, аналогичной лекарственной форме с обычным высвобождением. Необязательно применять те же номинальные дозы, поскольку лекарственная форма с модифицированным высвобождением может иметь другую степень абсорбции или метаболизма.

27. В целом лекарственные формы с модифицированным высвобождением не являются биоэквивалентными соответствующей лекарственной форме с обычным высвобождением. Использование только фармакокинетических данных может быть недостаточным для выполнения оценки соотношения "польза – риск" для лекарственной формы с модифицированным высвобождением по сравнению с обычной лекарственной формой, применяемой в соответствующих дозах. При отсутствии иного обоснования помимо фармакокинетических данных необходимо получить дополнительные данные клинических исследований, указанные в подразделе 2 настоящего раздела.

28. В случае, если дозировка новой лекарственной формы с модифицированным высвобождением отличается от дозировки зарегистрированной лекарственной формы с обычным высвобождением, это отличие и отличия в возможных режимах дозирования необходимо четко указать в общей характеристике лекарственного препарата, листке-вкладыше и маркировке. Необходимо также указать наиболее важные обычные меры минимизации рисков, связанных с ошибками применения таких дозировок лекарственных форм. Заявитель должен подтвердить, что польза новой лекарственной формы превышает потенциальные риски, характерные для данного препарата (например, неправильное применение).

29. Новый лекарственный препарат необходимо охарактеризовать в соответствующих фармакокинетических, фармакодинамических и клинических исследованиях эффективности (безопасности) при однократном и многократном введении доз. В некоторых случаях могут потребоваться дополнительные исследования

(например, если препарат с модифицированным высвобождением применяется с помощью нового пути введения, необходимо проведение фармакокинетического исследования в целях получения характеристик метаболического профиля).

30. Токсикологические, фармакологические или клинические испытания для определения свойств действующего вещества лекарственных форм с модифицированным высвобождением не требуются при условии, что при применении лекарственных препаратов с модифицированным и обычным высвобождением наблюдается сходная общая экспозиция действующего вещества (метаболитов).

31. Зарегистрированный лекарственный препарат с обычным высвобождением, содержащий то же действующее вещество, что и в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, является референтным лекарственным препаратом. Референтный лекарственный препарат используется в фармакокинетических и терапевтических исследованиях до тех пор, пока не будет установлено, что различия между референтным и исследуемым лекарственным препаратами не влияют на характеристики высвобождения и биодоступности.

1. Фармакокинетические исследования

32. Цель фармакокинетических исследований заключается в характеристике *in vivo* лекарственного препарата с модифицированным высвобождением путем определения:

- а) скорости и степени абсорбции;
- б) флуктуации концентрации действующего вещества в равновесном состоянии;
- в) вариабельности между субъектами фармакокинетических исследований, обусловленной составом лекарственного препарата или методом его производства;
- г) пропорциональности дозы лекарственного препарата;
- д) факторов, влияющих на функциональные характеристики лекарственного препарата с модифицированным высвобождением;
- е) риска непредвиденных характеристик высвобождения (например, быстрого высвобождения дозы).

33. Фармакокинетические исследования основываются на измерениях концентрации действующего вещества и (или) метаболита, а в некоторых случаях в сочетании с определением острого фармакодинамического эффекта. В связи с существенным влиянием состава лекарственного препарата на его биофармацевтические свойства, требования к изучению метаболитов, содержащиеся в Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 (далее – Правила проведения исследования биоэквивалентности), не применяются. Необходимо определять концентрацию метаболитов, поскольку изменение скорости абсорбции или пути введения может изменить степень и путь метаболизма.

34. Фармакокинетические исследования проводят с участием здоровых добровольцев или (из соображений безопасности) с участием пациентов.

35. При проведении фармакокинетических исследований с многократным введением дозы необходимо подтвердить достижение равновесного состояния. Достижение равновесного состояния при отсутствии иного обоснования определяется сравнением по меньшей мере 3 предварительно установленных концентраций перед введением каждой дозы лекарственного препарата. Фармакокинетические исследования с многократным введением дозы не требуются в случае отсутствия кумуляции действующего вещества (то есть его несущественного содержания в организме человека в конце периода дозирования), исходя из критериев, приведенных в подразделе 1 раздела VI настоящих Требований.

36. В отношении сопутствующего приема пищи необходимо провести исследование биоэквивалентности с многократным введением дозы с учетом условий, указанных в общей характеристике лекарственного препарата, до достижения равновесного состояния. Если в общей характеристике лекарственного препарата устанавливается определенное время приема пищи (интервал времени) по отношению к введению лекарственного препарата, это время (интервал времени) должно соблюдаться на протяжении всего исследования, в том числе в день определения фармакокинетических профилей. Если в общей характеристике лекарственного препарата рекомендуется принимать лекарственный препарат натощак (без определения границ времени) или независимо от приема пищи, в день определения фармакокинетических профилей необходимо использовать худший вариант приема лекарственного препарата натощак (например, натощак утром и в течение 4 часов без еды после приема препарата). Если в общей характеристике лекарственного препарата рекомендуется принимать лекарственный препарат после приема пищи, на протяжении всего исследования, включая дни определения фармакокинетических профилей, необходимо принимать пищу с нормальным содержанием калорий, если другие условия приема пищи не установлены в общей характеристике лекарственного препарата.

Скорость и степень абсорбции, флуктуация действующего вещества

37. Скорость и степень абсорбции действующего вещества лекарственной формы с модифицированным высвобождением необходимо оценить путем сравнения со скоростью и степенью абсорбции действующего вещества лекарственной формы с обычным высвобождением после однократного введения и при наличии кумуляции после многократного введения.

К исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся:

в исследованиях с однократным введением дозы:

$AUC_{(0-t)}$;

$AUC_{(0-\infty)}$;

$AUC_{(t-\infty)}$ (остаточная площадь);

C_{max} ;

t_{max} ;

$t_{1/2}$;

t_{lag} ;

для исследований с многократным введением дозы:

$AUC_{(0-t)}$;

$t_{max,ss}$;

$C_{max,ss}$;

$C_{min,ss}$;

флуктуация концентрации.

Необходимо обосновать фармакокинетический параметр (параметры), выбранный в качестве основного для сравнения, то есть параметр, рассматриваемый в качестве наиболее вероятно отражающего эффективность и безопасность лекарственного препарата.

38. Необходимо подтвердить, что лекарственная форма с модифицированным высвобождением обладает заявленными характеристиками высвобождения. Рекомендуется использовать деконволюцию данных "концентрация – время" для лекарственной формы с модифицированным высвобождением в сравнении с соответствующей лекарственной формой с обычным высвобождением для определения кумулятивного профиля абсорбции (или высвобождения *in vivo*) во времени для лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Для подтверждения заявленных характеристик высвобождения необходимо использовать кумулятивное абсорбированное количество и скорость абсорбции во времени.

39. После многократного введения дозы необходимо исследовать флуктуацию концентрации действующего вещества. Если не обосновано иное, лекарственная форма с модифицированным высвобождением должна показывать аналогичные или меньшие флуктуации по сравнению с лекарственной формой с обычным высвобождением.

40. Если лекарственная форма с модифицированным высвобождением подлежит введению пациентам, ранее получавшим лекарственную форму с обычным высвобождением (например, в случае смены формы дозирования или переключения) для поддержания равновесной концентрации необходимо предусмотреть специальные инструкции по применению такой смены дозирования или в ходе переключения.

Дозы и дозировки, подлежащие исследованию

41. Если действующее вещество и лекарственная форма с модифицированным высвобождением проявляют линейные фармакокинетические свойства, достаточно сравнить лекарственную форму с модифицированным высвобождением и лекарственную форму с обычным высвобождением после однократного введения и в случае накопления действующего вещества после многократного введения одной величины дозы.

42. Если действующее вещество и лекарственная форма с модифицированным высвобождением проявляют нелинейную фармакокинетику (в терапевтическом диапазоне плазменной концентрации), необходимо сравнить лекарственную форму с модифицированным высвобождением и лекарственную форму с обычным высвобождением как минимум в наибольшей и наименьшей дозах. Если лекарственные формы с модифицированным и обычным высвобождением проявляют различную степень нелинейности, при необходимости можно сравнить их дополнительные дозировки.

2. Исследования вариабельности фармакокинетических параметров

43. В исследованиях с однократным и многократным введением доз, описанных в настоящем подразделе, необходимо определить межиндивидуальную вариабельность фармакокинетических параметров, представляющих интерес, и сравнить по этому критерию лекарственные формы с модифицированным и обычным высвобождением. Предпочтительно, чтобы вариабельность для лекарственной формы с модифицированным высвобождением не превышала вариабельность для лекарственной формы с обычным высвобождением, если только это превышение вариабельности не обосновано с точки зрения потенциальных клинических последствий.

3. Исследование пропорциональности дозировок

44. При наличии нескольких дозировок или возможности одновременного приема нескольких единиц лекарственной формы с модифицированным высвобождением в целях достижения желаемой дозы необходимо исследовать пропорциональность различных дозировок или принимаемых доз лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Пропорциональность дозы необходимо оценить с помощью исследования с однократным и в случае накопления действующего вещества с многократным введением доз, в которых после коррекции дозы сравниваются представляющие интерес фармакокинетические параметры всех дозировок (доз). В этом случае не применимы основанные на AUC и 25 % диапазоне приемлемости критерии пропорциональности дозы, приведенные в Правилах проведения исследований биоэквивалентности, поскольку они применимы лишь к выбору дозировки в исследованиях биоэквивалентности.

4. Основные факторы, влияющие на функциональные характеристики лекарственного препарата с модифицированным высвобождением

Пища

45. В фармакокинетическом исследовании с однократным введением дозы необходимо исследовать влияние пищи на биодоступность лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Оптимальные экспериментальные условия для моделирования воздействия пищи на биодоступность лекарственных форм включают прием заранее определенной высококалорийной пищи с высоким содержанием жира непосредственно перед приемом лекарственного препарата. Рекомендуется, чтобы субъекты начали принимать пищу за 30 минут до приема лекарственного препарата и заканчивали прием пищи в течение 30 минут. Меню для однократного приема пищи должно обеспечивать:

повышенное поступление жиров (приблизительно 50 % от общего содержания калорий в суточном рационе);

высокую калорийность (от 800 до 1000 килокалорий);

поступление 150 килокалорий за счет потребления белков, 250 килокалорий за счет потребления углеводов и 500 – 600 килокалорий за счет потребления жиров.

Необходимо описать в отчете об исследовании состав пищи на предмет содержания в ней белков, углеводов и жиров в граммах, указать абсолютное и относительное (в процентах) содержание калорий.

46. Планирование проведения исследования влияния пищи на функциональные характеристики лекарственной формы с модифицированным высвобождением зависит от других проведенных исследований, в которых сравнивалась лекарственная форма с модифицированным высвобождением с лекарственной формой с обычным высвобождением, а также от наличия клинически значимого влияния пищи на лекарственную форму с обычным высвобождением.

47. Если пища не оказывает клинически значимого влияния на лекарственную форму с обычным высвобождением, достаточно провести двойное перекрестное сравнительное исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением натощак и после приема пищи при условии, что в остальных фармакокинетических исследованиях сравнивали лекарственную форму с модифицированным высвобождением с лекарственной формой с обычным высвобождением натощак.

48. При наличии клинически значимого влияния пищи на лекарственную форму с модифицированным высвобождением для количественного определения влияния пищи на каждую лекарственную форму целесообразно провести перекрестное фармакокинетическое исследование в 4 группах и сравнить лекарственную форму с

модифицированным высвобождением натошак и после приема пищи и лекарственную форму с обычным высвобождением натошак и после приема пищи.

49. При наличии нескольких дозировок лекарственной формы с модифицированным высвобождением влияние пищи на биофармацевтические характеристики лекарственной формы может быть исследовано для одной из дозировок, только при выполнении всех следующих условий:

дозировки пропорциональны по составу (например, являются многоединичными лекарственными формами или пропорциональными по составу таблетками);

дозировки имеют аналогичный процесс производства;

дозировки имеют линейную фармакокинетику;

профили растворения каждой дозировки лекарственной формы с модифицированным высвобождением аналогичны в ряде сред для растворения.

Если в программе разработки не представлено обоснование выбора иной дозировки для исследования, то исследование с изучением влияния пищи на высвобождение действующего вещества необходимо проводить с наибольшей дозировкой в линейке лекарственной формы с модифицированным высвобождением.

В случае если условия указанные выше не выполняются, необходимо исследовать влияние пищи на высвобождение действующего вещества для наибольшей и наименьшей дозировок или провести исследование с применением метода выбора крайних вариантов (bracketing).

50. При выполнении оценки влияния пищи на высвобождение действующего вещества, кроме расчета AUC и C_{max} , следует также сравнить качественные характеристики модифицированного высвобождения действующего вещества путем проверки подобия формы профилей "концентрация – время" для всей линейки дозировок лекарственной формы и подтвердить несущественность их изменения.

51. Необходимо проанализировать насколько клинически значимым является влияние пищи на высвобождение действующего вещества лекарственной формы с модифицированным высвобождением по отношению к изменению ее безопасности и эффективности. При необходимости, в информации о лекарственном препарате приводятся рекомендации по приему лекарственного препарата по отношению к приему пищи. Для обоснования рекомендаций по дозированию лекарственного препарата могут потребоваться проведение дополнительных исследований с другим видом пищи или при приеме лекарственного препарата в определенные интервалы времени до и после приема пищи.

52. Если в период разработки лекарственного препарата состав и (или) процесс его производства изменяются таким образом, что это может потенциально изменить

характеристики высвобождения действующего вещества, то может потребоваться повторение оценки влияния пищи на высвобождение действующего вещества из такой измененной лекарственной формы лекарственного препарата.

53. В информации о лекарственном препарате некоторых многоединичных лекарственных форм может быть указано, что такой препарат может вскрываться и таблетки (гранулы), например, могут приниматься с мягкими видами пищи, диспергироваться в стакане негазированной воды и проглатываться без разжевывания или вводиться через желудочный зонд. Для добавления информации о подобном дополнительном способе введения лекарственного препарата необходимо провести дополнительные испытания на стабильность и растворение *in vitro*, подтверждающие эквивалентность невскрытой и вскрытой лекарственных форм. Необходимо обосновать отсутствие исследований биоэквивалентности, имитирующих дополнительные способы введения.

Функция желудочно-кишечного тракта

54. Если лекарственный препарат с модифицированным высвобождением для приема внутрь предполагается применять совместно с другими лекарственными препаратами, влияющими на функции желудочно-кишечного тракта (например, опиоидами), необходимо исследовать функциональные характеристики лекарственной формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь в условиях совместного применения с другими лекарственными препаратами.

55. Если лекарственный препарат с модифицированным высвобождением для приема внутрь предназначен для применения у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися выраженными нарушениями функции желудочно-кишечного тракта, то биофармацевтические свойства такого лекарственного препарата должны быть дополнительно изучены у этой группы пациентов.

Непредвиденные характеристики высвобождения

56. Быстрое непредвиденное высвобождение всего количества или значительной части действующего вещества, содержащегося в лекарственной форме с модифицированным высвобождением называют быстрым высвобождением дозы (сбросом дозы). В зависимости от показания к применению и терапевтического диапазона действующего вещества лекарственного препарата быстрое высвобождение дозы может создавать существенный риск для пациентов в виду снижения безопасности и (или) уменьшения эффективности такого лекарственного препарата.

57. Необходимо исключить риск возникновения непредвиденного высвобождения, приводящего к непредусмотренной экспозиции лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Если наблюдается более высокая максимальная

экспозиция лекарственного препарата с несоответствующим профилем модифицированного высвобождения или предполагается быстрое высвобождение дозы действующего вещества (например, отсутствие концентрации нестабильного действующего вещества в лекарственной форме, устойчивой в кислой среде желудка у некоторых субъектов исследования), необходимо доработать состав и (или) доработать метод производства лекарственного препарата для предотвращения такого биофармацевтического недостатка лекарственной формы.

58. Более высокая максимальная экспозиция может наблюдаться у лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением вследствие высвобождения действующего вещества в желудке в течение более продолжительного периода времени (например, при замедленном опорожнении желудка) с последующей абсорбцией высвобожденной дозы действующего вещества только после опорожнения содержимого желудка. Поскольку такое непредвиденное повышение экспозиции действующего вещества лекарственного препарата не обусловлено ненадлежащим качеством этого лекарственного препарата, приводящим к неконтролируемому высвобождению, то во избежание длительного нахождения лекарственного препарата в желудке необходимо дать рекомендации по дозированию этого лекарственного препарата, например, по соотношению с приемом пищи.

Влияние алкоголя

59. Некоторые лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь содержат действующие и (или) вспомогательные вещества, которые лучше растворимы в спиртовых растворах, чем в воде. Одновременное употребление алкогольных напитков и таких лекарственных препаратов может привести к быстрому высвобождению дозы действующего вещества. Для таких лекарственных форм необходимо провести исследования высвобождения действующего вещества *in vitro* в спиртовых растворах. Если в течение короткого времени при высоких или низких концентрациях спирта или продолжительного времени при низких концентрациях спирта отмечается ускоренное высвобождение действующего вещества *in vitro*, необходимо изменить состав и (или) метод производства лекарственной формы. Только при наличии обоснования того, что взаимодействие действующего вещества лекарственного препарата с алкоголем *in vitro* невозможно предотвратить изменением состава и (или) метода производства лекарственной формы, обоснование отсутствия такого взаимодействия с алкоголем для лекарственного препарата разрешается проводить в виде исследований *in vivo*.

60. При проведении исследования *in vivo* индуцированного алкоголем быстрого высвобождения дозы действующего вещества из лекарственного препарата необходимо сравнить системную экспозицию этого действующего вещества в условиях, когда лекарственный препарат с модифицированным высвобождением принимается

человеком натошак совместно с заранее определенной дозой алкогольного напитка. В отчете по результатам исследования необходимо представить оценку клинической значимости изменения группового среднего значения системной экспозиции, а также клинической значимости наблюдаемых индивидуальных отношений системной экспозиции действующего вещества лекарственного препарата при его приеме совместно с алкоголем и без алкоголя у каждого из субъектов исследования.

61. Если высока вероятность существенного быстрого высвобождения дозы действующего вещества *in vivo*, которую невозможно избежать путем изменения состава и (или) метода производства лекарственной формы, необходимо тщательно оценить соотношение "польза – риск" лекарственного препарата. Информация об ограничении употребления алкоголя в противопоказаниях к применению лекарственного препарата не является надлежащей мерой предотвращения взаимодействия лекарственного препарата с алкоголем. Информация о виде взаимодействия лекарственного препарата с алкоголем и должна быть указана в информации о лекарственном препарате (если такое взаимодействие приводит к клинически значимому потенцированию эффекта или вредному суммарному эффекту). В информации о лекарственном препарате также должны быть указаны иные меры предосторожности, связанные с приемом спиртосодержащих продуктов. При формировании регистрационного досье такого лекарственного препарата в его состав должны быть включены результаты анализа различных стратегий управления рисками, связанных с предотвращением нежелательного взаимодействия лекарственного препарата с алкоголем.

5. Прочие факторы, влияющие на функциональные характеристики лекарственной формы с модифицированным высвобождением

Применение лекарственного препарата у особых групп пациентов

62. При разработке лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь 1 раз в день необходимо принимать во внимание различные физиологические факторы (например, время прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту, значение рН, частота приема пищи и вид пищи) у пациентов, не употребляющих пищу животного происхождения, детей и пациентов пожилого возраста, а также пациентов, регулярно принимающих антациды.

Влияние места введения (нанесения) лекарственного препарата на концентрацию действующего вещества в плазме

63. Если у лекарственного препарата с модифицированным высвобождением предполагается несколько путей введения или он может наноситься на различные

области тела человека, то в состав регистрационного досье следует включить результаты изучения абсорбции действующего вещества при различных путях введения таких лекарственных препаратов, а также при предлагаемых в общей характеристике лекарственного препарата местах выполнения инъекции или аппликации пластырей. Для каждого места введения или аппликации лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимо оценить безопасность и переносимость применения лекарственного препарата.

64. Необходимо представить в регистрационном досье результаты исследований, подтверждающие что для лекарственных препаратов в лекарственных формах модифицированного высвобождения с подкожным (внутримышечным) путями введения и пластырей трансдермальных концентрации действующего вещества в плазме остаются в терапевтическом диапазоне перед очередным введением лекарственного препарата (аппликацией пластыря трансдермального), а также привести результаты изучения снижения концентрации действующего вещества лекарственного препарата в плазме крови, после удаления лекарственного препарата из подкожного (внутримышечного депо) или удаления пластыря трансдермального.

Многофазное высвобождение действующего вещества лекарственного препарата с модифицированным высвобождением

65. Существуют лекарственные препараты с модифицированным высвобождением, которые были разработаны исключительно для того, чтобы при их однократном приеме воспроизвести высвобождение действующего вещества соответствующее схеме дозирования обычного лекарственного препарата в 3 или 4 приема в сутки. Для таких лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением профиль "плазменная концентрация действующего вещества – время" после однократного применения в сутки должен быть эквивалентным профилю высвобождения действующего вещества из лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением, примененному в обычном режиме дозирования в течение суток.

В случае неэквивалентности данных профилей "плазменная концентрация действующего вещества – время" требуется подтвердить дополнительными клиническими данными сопоставимую эффективность и (или) безопасность лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и лекарственного препарата в обычной лекарственной форме.

Увеличение времени нахождения лекарственного препарата в желудке

66. Опорожнение желудка от лекарственного препарата в одноединичной лекарственной формы, которая не распадается в желудке, может быть более медленным или различаться по времени от приема к приему препарата. Для лекарственных препаратов с кишечнорастворимым покрытием лекарственной формы и отсроченным высвобождением это приводит к непредсказуемым последствиям. Если лекарственный препарат содержит кислоточувствительное действующее вещество, и его высвобождение происходит до опорожнения желудка, то это может привести к деградации действующего вещества с образованием профилей "плазменная концентрация – время", которые не отражают реальный процесс абсорбции и элиминации действующего вещества лекарственного препарата. Кроме того, высвобождение действующего вещества может значительно замедляться вследствие длительного нахождения в желудке. Поэтому период времени отбора образцов в исследованиях должен быть подобран таким образом, чтобы он позволял:

получить измеряемые концентрации действующего вещества (с учетом не только периода полувыведения действующего вещества, но и возможного возникновения этого эффекта);

описать в отчете об исследовании влияние замедленного опорожнения желудка на процесс высвобождения действующего вещества из лекарственного препарата с модифицированным высвобождением.

6. Терапевтические исследования лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

67. Если разработка лекарственных форм с модифицированным высвобождением выполняется после разработки лекарственной формы с обычным высвобождением и в программе разработки и регистрационном досье лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением не представлено надлежащее обоснование отказа от проведения сравнительных исследований, в дополнение к фармакокинетическим данным, необходимо представить данные сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. Поскольку эффективность и безопасность лекарственных препаратов в лекарственной форме с обычным высвобождением известны, основной задачей такого сравнения клинической эффективности и безопасности двух лекарственных форм является подтверждение того, что новая лекарственная форма с модифицированным высвобождением так же безопасна и эффективна, как и зарегистрированная лекарственная форма немодифицированного высвобождения. В программе разработки и регистрационном досье необходимо представить сведения и данные подтверждающие или обосновывающие дополнительные заявленные преимущества лекарственной формы модифицированного высвобождения.

68. В исключительных случаях если оценка зависимости "концентрация – эффект" указывает на то, что существует четкая зависимость между плазменной концентрацией действующего вещества (активного метаболита (метаболитов)) и клиническим ответом, клинические исследования допускается не проводить. В этом случае подтвердить ту же или улучшенную степень эффективности и безопасности можно результатами фармакокинетическо-фармакодинамических исследований.

69. При оценке фармакокинетическо-фармакодинамической зависимости для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением необходимо оценить различия во влиянии на эффективность и безопасность лекарственного препарата в данной лекарственной форме и в обычной (немодифицированной) лекарственной форме, обусловленные различиями в скорости абсорбции действующего вещества и флуктуациях концентрации действующего вещества. Необходимо установить зависимость "концентрация – эффект" и определить статистическую и клиническую значимость различий между профилями "равновесная концентрация – время" для режима применения лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и для режима применения зарегистрированного лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением. Необходимо также исследовать переносимость терапевтических и токсических эффектов, обусловленных экспозицией, концентрацией, скоростью абсорбции и флуктуацией действующего вещества.

Отказ от проведения терапевтических исследований

70. Терапевтические исследования разрешается не проводить, в случае если выполняется по меньшей мере одно из следующих условий:

а) подтверждена биоэквивалентность референтного и исследуемого препаратов по фармакокинетическим параметрам $C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ для нового лекарственного препарата с модифицированным высвобождением разработанного с целью имитации функциональных характеристик лекарственного препарата с другим механизмом высвобождения и его режима дозирования (например, в лекарственной форме с пульсирующим многофазным высвобождением, содержащей пеллеты (гранулы) с различным временем высвобождения);

б) подтверждена биоэквивалентность референтного и исследуемого препаратов по фармакокинетическим параметрам $C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ (несмотря на различия в графическом виде профиля "плазменная концентрация – время"), если можно обосновать (на основании анализа зависимости "экспозиция – ответ" и профиля "форма – ответ"), что различие в виде профиля не значимо для эффективности и безопасности лекарственного препарата;

в) для лекарственного препарата установлено сочетание следующих условий:

существует четко выраженное терапевтическое окно безопасности и эффективности лекарственного препарата;

известно, что скорость поступления действующего вещества лекарственного препарата в системный кровоток не влияет на его профиль безопасности и эффективности, а также риск развития толерантности к лекарственному препарату;

подтверждена биоэквивалентность референтного и исследуемого препаратов по фармакокинетическому параметру $AUC_{(0-t)ss}$;

установлено, что $C_{max,ss}$ нового лекарственного препарата с модифицированным высвобождением меньше или эквивалентна $C_{max,ss}$ зарегистрированного лекарственного препарата, тогда как и $C_{min,ss}$ лекарственного препарата с модифицированным высвобождением выше или эквивалентна $C_{min,ss}$ зарегистрированного лекарственного препарата.

Планирование терапевтических исследований

71. Сравнительные исследования лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимо надлежащим образом планировать и провести для оценки интенсивности и продолжительности терапевтического эффекта и нежелательных эффектов лекарственного препарата с модифицированным высвобождением по сравнению с зарегистрированным лекарственным препаратом с обычным высвобождением. В исследованиях необходимо установить клинически значимое преимущество нового лекарственного препарата с модифицированным высвобождением по отношению к зарегистрированному лекарственному препарату в лекарственной форме с обычным высвобождением, если заявлены подобные свойства. При планировании исследований необходимо учесть следующие факторы:

а) при оценке эффективности и безопасности определенных терапевтических классов лекарственных средств предусмотреть выполнение оценки эффектов лекарственного препарата с модифицированным высвобождением в течение 24 часов после приема и, отдельно, в конце интервала между приемом очередной дозы (например, при исследовании анальгетических средств оценку выраженности боли, связанной с потерей фармакологического контроля боли);

б) при оценке нескольких эффектов лекарственных препаратов, имеющих отличающиеся пороговые дозы:

терапевтическое действие должно количественно оцениваться на основе фармакодинамических или клинических эффектов лекарственных препаратов, принятых в качестве критериев оценки эффективности для рассматриваемого терапевтического класса лекарственных средств;

экстраполяция показателей эффективности и безопасности лекарственного препарата с модифицированным высвобождением на неисследованные показания допускается в исключительных случаях (если она надлежащим образом обоснована заявителем) при наличии одинакового механизма действия лекарственного средства в данной группе показаний к применению;

необходимо выполнить исследования безопасности в случаях, когда пролонгированное терапевтическое действие может ухудшать профиль безопасности лекарственного препарата при длительном применении.

72. Клинические исследования, в которых устанавливается равенство экспозиций действующего вещества после применения лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением, могут быть проведены для подтверждения не меньшей терапевтической эффективности или эквивалентности лекарственного препарата с модифицированным высвобождением. При планировании и анализе любого вида клинических исследований следует учитывать указания руководства по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, принимаемого Евразийской экономической комиссией.

73. При сравнении исследуемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с референтным лекарственным препаратом выбор вида фармакодинамических или клинических исследований (исследование для подтверждения эквивалентности или исследование не меньшей эффективности) определяется исходя из вида оцениваемого эффекта или показателя безопасности. Если эффективность и безопасность лекарственного препарата тесно связаны между собой, необходимо провести исследования эквивалентности для подтверждения того, что исследуемый эффект находится в пределах границ эквивалентности. Если не предполагается, что безопасность исследуемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и референтного лекарственного препарата в обычной лекарственной форме будет различаться, то допускается изучить только показатели эффективности, выполнив исследования не меньшей эффективности.

74. Выбор вида необходимых исследований зависит от следующих факторов:

возможности определения соответствующих фармакодинамических конечных точек

;

наличия данных о зависимости между фармакодинамическими маркерами и клинической эффективностью лекарственного препарата;

возможности обеспечить необходимую чувствительность анализа;

возможности определения границ не меньшей эффективности или границ эквивалентности.

75. В такие исследования эквивалентности и не меньшей эффективности, дополнительно к приему лекарственного препарата с модифицированным

высвобождением и лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением, может включаться прием препарата плацебо. Включение в исследование периода приема препарата плацебо или лекарственного препарата в меньшей дозе обязательно, если невозможно обеспечить необходимую чувствительность анализа.

76. В программу клинического исследования и отчет по результатам исследования необходимо дополнительно включить раздел по выбору и обоснованию устанавливаемых границ эквивалентности или не меньшей эффективности независимо от того, основана ли выбранная конечная точка исследования на фармакодинамическом или клиническом показателе.

77. Если у лекарственного препарата с модифицированным высвобождением имеется показание к применению, отличающееся от показания у лекарственного препарата с обычным высвобождением, в программе клинических исследований необходимо привести оценку соответствия актам, входящим в право Союза, а также современному состоянию научных исследований подобного рода.

78. Если лекарственный препарат выпускается в форме пластыря с модифицированным высвобождением или в форме инъекционного депо-препарат, необходимо исследовать безопасность его местного применения. Необходимо оценить безопасность остаточных количеств действующего вещества пластыря после его удаления, с точки зрения их потенциального неправильного применения и воздействия окружающую среду (экологические риски).

79. Заявляемое преимущество лекарственного препарата с модифицированным высвобождением по сравнению с лекарственной формой обычного высвобождения необходимо подтвердить посредством проведения клинических исследований. Планирование таких исследований должно проводиться с учетом указаний научных руководств в соответствующей области медицины.

80. Если для лекарственного препарата с модифицированным высвобождением заявляется меньшее количество системных нежелательных реакций по сравнению с лекарственным препаратом в лекарственной форме с обычным высвобождением, это необходимо подтвердить соответствующими исследованиями.

VI. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением, сравниваемые с зарегистрированной лекарственной формой с модифицированным высвобождением

1. Общие положения

81. В отношении лекарственных форм для приема внутрь рекомендуется проводить исследования их биоэквивалентности путем сравнения 2 аналогичных лекарственных форм (исследуемой и референтной). Воспроизведенный лекарственный препарат с модифицированным высвобождением необходимо сравнить с референтным

лекарственным препаратом с модифицированным высвобождением, или с дозировкой референтного лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением, являющейся расширением линейки дозировок, для которой заявляется биоэквивалентность. Общие указания по разработке программы, проведению, оценке и отчетности об исследованиях биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, приведенные в основном тексте Правил проведения исследований биоэквивалентности, также применимы к исследованиям биоэквивалентности лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Специфические аспекты для лекарственных форм с модифицированным высвобождением, приведены в настоящем разделе.

82. Если 2 препарата в одинаковой лекарственной форме различаются по вспомогательным веществам или механизму, контролирующему высвобождение, их можно признать воспроизведенными, если они биоэквивалентны *in vivo* после однократного приема натощак и после приема пищи, а также, при необходимости, после многократного введения.

83. В случае если соблюдены критерии биовейвера для дополнительных дозировок лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и подтверждение биоэквивалентности проводится только для одной дозировки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, необходимо выполнить следующий объем исследований:

а) если фармакокинетика референтного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением является линейной, для самой высокой дозировки воспроизведенного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимо выполнить исследования с однократным и многократным дозированием;

б) если фармакокинетика референтного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением нелинейная – исследования необходимо проводить с дозировкой, обеспечивающей наибольшую чувствительность метода. Выбор для исследования меньшей дозировки лекарственного препарата может быть обоснован в целях обеспечения безопасности применения лекарственного препарата.

84. Как правило, исследования воспроизведенного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением проводятся с участием здоровых добровольцев. Если для какой-либо из дозировок воспроизведенного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением невозможно провести исследования с участием здоровых добровольцев в связи с небезопасностью таких исследований, их выполняют с участием пациентов. При этом предпочтительно провести исследования как с однократным, так и многократным дозированием лекарственного препарата в соответствии с приведенными ниже указаниями. Если проведение исследований с участием пациентов неприемлемо, то такие исследования могут быть заменены

исследованиями с многократным дозированием лекарственного препарата с модифицированным высвобождением у здоровых добровольцев.

85. Если для лекарственного препарата с модифицированным высвобождением выполняются критерии выбора крайних вариантов, для подтверждения биоэквивалентности для 2 дозировок воспроизведенного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, выбранных в качестве крайних вариантов, необходимо:

провести исследование наибольшей дозировки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с участием пациентов и исследование наименьшей дозировки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением – с участием здоровых добровольцев;

выполнить оценку профилей растворения сравниваемых дозировок лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и линейности их фармакокинетических параметров и определить наиболее чувствительную дозировку лекарственного препарата согласно подразделу 7 раздела III Правил проведения исследования биоэквивалентности.

86. Различия, обнаруженные в рамках исследований лекарственных препаратов, обусловленные взаимодействием лекарственных препаратов с пищей, указывают на различия между этими лекарственными препаратами не позволяющие считать исследуемый лекарственный препарат воспроизведенным по отношению к референтному лекарственному препарату. Если биоэквивалентность лекарственных препаратов подтверждена при его применении в соответствии с условиями, указанными в общей характеристике лекарственного препарата, которые позволяют уменьшить влияние пищи на биофармацевтические свойства лекарственного препарата, но эту биоэквивалентность лекарственных препаратов нельзя подтвердить в условиях приема отличных от условий, указанных в общей характеристике лекарственного препарата, то исследуемый лекарственный препарат не соответствует требованиям, предъявляемым к воспроизведенному лекарственному препарату, но может быть допущен к регистрации в качестве гибридного лекарственного препарата.

При наличии в программе фармацевтической разработки лекарственного препарата и регистрационном досье лекарственного препарата научного обоснования отказа от проведения части исследований, основанного на данных по оценке влияния различий в составе вспомогательных веществ на биофармацевтические свойства лекарственной формы лекарственного препарата допускается:

не проводить исследования с многократным дозированием;

использовать альтернативные подходы к определению диапазона исследуемых дозировок лекарственного препарата;

использовать альтернативный подход к оценке пропорциональности состава разных дозировок по отношению друг к другу при применении метода выбора крайних

вариантов для исследований лекарственного препарата с модифицированным высвобождением.

При обосновании представленных аргументов заявителю необходимо привести ссылки на положения актов Комиссии, регулирующих вопросы разработки воспроизведенных лекарственных препаратов. Уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов должны выполнять оценку представленных в регистрационном досье лекарственного препарата обоснований с учетом вида лекарственной формы, ее состава и иных факторов, влияющих на биофармацевтические свойства, безопасность, качество и эффективность таких лекарственных препаратов.

2. Условия выполнения оценки биоэквивалентности для лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

87. Биоэквивалентность 2 лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением оценивается в исследованиях, направленных на подтверждение того, что:

а) исследуемый лекарственный препарат проявляет заявленные характеристики пролонгированного высвобождения референтного лекарственного препарата;

б) действующее вещество исследуемого лекарственного препарата не высвобождается непредсказуемо (отсутствует быстрое высвобождения дозы);

в) функциональные характеристики исследуемого и референтного лекарственных препаратов эквивалентны после однократного приема и в равновесном состоянии;

г) в исследовании с однократным дозированием прием пищи оказывает сопоставимое влияние на функциональные характеристики *in vivo* лекарственной формы исследуемого и референтного лекарственных для обоих лекарственных препаратов.

3. Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

88. Для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением требуются:

а) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое натощак;

б) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое после приема очень жирной пищи;

в) исследование с многократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Исследования лекарственных препаратов с однократным дозированием

89. Оценку однократно вводимой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов натощак и после приема пищи проводят по одной из следующих схем:

а) выполнение четырехпериодного перекрестного исследования с 4 взаимодополняющими последовательностями 4 условий применения. Исследуемый и референтный лекарственные препараты необходимо оценить натощак, а также после приема пищи с высоким содержанием жиров в определенное время до приема лекарственного препарата;

б) выполнение 2 перекрестных исследований однократно вводимой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов. В первом исследовании необходимо сравнить исследуемый и референтный лекарственные препараты принимаемые натощак. При этом исследуемый и референтный лекарственные препараты вводят в рамках 2 периодов и в 2 последовательностях применения. Во втором исследовании сравнивают исследуемый и референтный лекарственные препараты при приеме пищи с высоким содержанием жира в определенное время перед приемом исследуемого и референтного лекарственных препаратов, а также с приемом исследуемого лекарственного препарата натощак, с целью получения данных о его биодоступности, характеризующих возможное влияние пищи;

в) выполнение 2 перекрестных исследований в 2 периодах и с 2 последовательностями применения исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Одно исследование необходимо провести натощак. Второе исследование необходимо провести после приема пищи с высоким содержанием жира в определенное время перед приемом исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Исследования лекарственных препаратов с многократным дозированием

90. Исследования с многократным дозированием необходимо провести в случае, если в исследовании с однократным дозированием проведенным с наибольшей дозировкой исследуемого и референтного лекарственных препаратов, не подтверждено, что средняя $AUC_{(0-t)}$ после первой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов составляет более 90 % средней $AUC_{(0-\infty)}$ и ожидается большое накопление в организме действующего вещества (кумуляция). В этом случае биоэквивалентность исследуемого лекарственного препарата необходимо подтвердить с использованием дополнительных параметров, характеризующих форму кривой "плазменная концентрация – время", в исследовании с однократным дозированием. Необходимо исследовать начальную частичную площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{(0-t)}$ – отсечения)

и терминальную частичную площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{(t)}$ -отсечения – t-последняя)), разделенные заранее выбранной временной точкой отсечения (например, при отсутствии иных научных обоснований в качестве точки отсечения следует использовать величину равную половине интервала дозирования).

Во всех случаях возникновения накопления (кумуляции) ($AUC_{(0-t)}$ после первой дозы охватывает менее 90 % средней $AUC_{(0-\infty)}$) требуется проведение исследования с многократным дозированием. Исследования в равновесном состоянии рекомендуется проводить при приеме лекарственного препарата совместно с приемом пищи, в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата для референтного лекарственного препарата. Если в общей характеристике лекарственного препарата указано, что препарат следует принимать после приема пищи, то исследование проводится только после приема пищи (стандартный прием пищи) (включая день определения профиля). Если в общей характеристике лекарственного препарата указано, что препарат следует принимать натощак или независимо от приема пищи, исследования проводятся натощак. Если в исследовании с многократным дозированием применяется прием лекарственных препаратов натощак необходимо смоделировать условия максимально приближенные к реальному режиму приема пищи. Например, утреннее введение исследуемого лекарственного препарата требует выдерживания 10-часового периода голодания, тогда как при остальных режимах введения лекарственных препаратов достаточно соблюсти 4-часовое голодание перед введением. Голодание после каждого введения лекарственных препаратов должно продолжаться, по меньшей мере, 2 часа.

91. В исследованиях биоэквивалентности при моделировании равновесного состояния организма отмывочный период после приема предшествующего лекарственного препарата может перекрываться периодом роста концентрации после приема последующего лекарственного препарата (прямое переключение), при условии что этот период роста концентрации имеет достаточную продолжительность (равную по меньшей мере 5 терминальным периодам полувыведения). Достижение равновесного состояния организма оценивается путем сравнения по меньшей мере 3 концентраций каждого лекарственного препарата перед его очередным введением. При определении периода приема лекарственного препарата для достижения равновесного состояния организма необходимо также учитывать величину периода полувыведения действующего вещества лекарственного препарата.

Исследуемая дозировка (дозировки) лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

Одноединичные лекарственные препараты с модифицированным высвобождением

92. В отношении выбора исследуемых дозировок и условий проведения исследований для однократных лекарственных препаратов с несколькими дозировками применяются следующие принципы:

а) в исследованиях с однократным дозированием – если в общей характеристике референтного лекарственного препарата содержатся указания о приеме натощак или независимо от приема пищи:

в отношении всех дозировок необходимо исследование с однократным дозированием натощак. Однако при достаточном обосновании разрешен выбор крайних вариантов. В целях обеспечения безопасности здоровых добровольцев исследования необходимо проводить с участием пациентов (вместо здоровых добровольцев), что может потребовать создания условий равновесного состояния;

после приема пищи достаточно провести исследования биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей (наиболее чувствительной) дозировки. Остальные дозировки могут быть освобождены, если соблюдены критерии биоэвивера дозировки описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. В случае если дозировки исследуемого лекарственного препарата не соответствуют этим критериям или различные дозировки имеют разную форму, необходимо оценить

2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта, после приема пищи;

б) в исследованиях с однократным введением дозы – если общая характеристика референтного лекарственного препарата содержит указание о его применении после приема пищи:

после приема пищи в отношении всех дозировок необходимо провести исследование с однократным дозированием. Однако при обосновании также разрешен выбор крайних вариантов;

натощак достаточно провести одно исследование биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей (наиболее чувствительной) дозировки. Остальные дозировки могут быть освобождены в случае, если соблюдены критерии биоэвивера дозировки, описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. Однако если дозировки исследуемого препарата не соответствуют этим критериям или различные дозировки имеют различную форму, необходимо оценить натощак 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта.

93. Исследование с многократным дозированием необходимо провести с наибольшей дозировкой (если только не установлено отсутствие накопления действующего вещества (кумуляции)). В целях обеспечения безопасности исследование необходимо проводить с участием пациентов. Исследования других дозировок разрешается не проводить в случае, если соблюдены критерии биоэвивера дозировки, описанные подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. При наличии обоснования также допускается выбор крайних

вариантов в соответствии с указаниями подраздела 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности.

Многояединичные лекарственные препараты с модифицированным высвобождением

94. В отношении нескольких дозировок многояединичных лекарственных препаратов достаточно провести исследования, указанные в подразделе 1 раздела VI настоящих Требований, только с наибольшей (наиболее чувствительной) дозировкой, если составы дозировок пропорциональны, содержат идентичные пеллеты (которые произведены с помощью одного и того же процесса производства) и имеют аналогичные профили растворения.

4. Условия выполнения оценки биоэквивалентности для лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

95. Биоэквивалентность 2 лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением необходимо оценить в исследованиях, направленных на подтверждение того, что:

а) исследуемый лекарственный препарат обладает такими же характеристиками отсроченного высвобождения как и референтный лекарственный препарат;

б) действующее вещество не высвобождается из исследуемого лекарственного препарата непредсказуемым образом (то есть высвобождение действующего вещества в организме происходит в предусмотренном для этого месте высвобождения);

в) функциональные характеристики исследуемого и референтного лекарственных препаратов эквивалентны после их однократного приема;

г) в исследовании с однократным дозированием влияние пищи на функциональные характеристики *in vivo* для 2 лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением сопоставимо.

Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

96. Как правило, для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением требуются:

исследования с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов натощак;

исследования с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов (после приема очень жирной пищи).

При планировании проведения исследований лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением с однократным дозированием разрешается применить

подход, аналогичный подходу к изучению лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением.

Исследуемая дозировка (дозировки) лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

Однородные лекарственные препараты с отсроченным высвобождением

97. При исследованиях однородных лекарственных препаратов с однократным дозированием, в случае если в общей характеристике референтного лекарственного препарата указана возможность его применения натощак или независимо от приема пищи необходимо выполнить:

а) исследование с однократным дозированием натощак в отношении всех дозировок. При наличии обоснования также разрешается выбор крайних вариантов;

б) исследование биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей (наиболее чувствительной) дозировки после приема пищи. Для остальных дозировок указанное исследование может не проводиться в случае, если соблюдены критерии биоэквивалентности дозировки, описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. Если дозировки исследуемого лекарственного препарата не соответствуют этим критериям или различные дозировки лекарственного препарата имеют разную внешнюю форму, необходимо оценить 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта в условиях их приема после приема пищи.

98. В исследованиях с однократным введением дозы однородных лекарственных форм лекарственных препаратов, если общая характеристика референтного препарата рекомендует его применять только после приема пищи. После приема пищи в отношении всех дозировок необходимо провести исследование с однократным дозированием. Однако при обосновании также разрешен выбор крайних вариантов. Достаточно провести 1 исследование биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей дозировки натощак. Для остальных дозировок указанное исследование может не проводиться в случае, если соблюдены критерии биоэквивалентности дозировки, описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. В случае, если дозировки исследуемого лекарственного препарата не соответствуют этим критериям или различные дозировки имеют различную форму, необходимо оценить 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта, натощак. При оценке пропорциональности состава сходство гастрорезистентной оболочки по площади поверхности (а не по массе ядра) рассматривают как одинаковую гастрорезистентность (слой оболочки в мг/см² поверхности).

99. Проведение исследований с многократным дозированием не требуется, за исключением случаев, когда исследования с однократным дозированием не могут быть проведены у человека из соображений безопасности.

Многояединичные лекарственные препараты с отсроченным высвобождением

100. В отношении нескольких дозировок многояединичных лекарственных препаратов достаточно провести исследования, указанные в подразделе 3 раздела VI настоящих Требований, только с наибольшей (наиболее чувствительной) дозировкой, если составы дозировок пропорциональны, содержат идентичные пеллеты (которые получены с помощью одного и того же процесса производства) и имеют аналогичные профили растворения.

5. Пролонгированное время пребывания лекарственных препаратов в лекарственных формах с модифицированным и отсроченным высвобождением в желудке

101. Опорожнение желудка от лекарственных форм с модифицированным высвобождением, не распадающихся в желудке (например, таблетки с кишечнорастворимой оболочкой), может быть пролонгированным и высоко изменчивым. Последствия этого эффекта для кишечнорастворимой оболочки лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением достаточно непредсказуемы и могут привести к несуществующим или отклоняющимся от нормы профилям концентрации. Если такое аномальное поведение наблюдается с сопоставимой частотой (например, число случаев в группе исследуемого лекарственного препарата не превышает число случаев в группе референтного лекарственного препарата) как в группе исследуемого так и в группе референтного лекарственных препаратов, данные о периодах времени с несуществующим или отклоняющимся от нормы профилем можно исключить из статистического анализа при условии, что это было предусмотрено протоколом исследования. В двухпериодном исследовании это подразумевает исключение субъекта из анализа. Если доля исключенных субъектов превышает 20 % в отдельном исследовании, может потребоваться проверка обоснованности исследования.

Кроме того, высвобождение действующего вещества может быть существенно замедленно вследствие длительного пребывания действующего вещества в желудке. Поэтому период отбора образцов необходимо планировать таким образом, чтобы получить измеряемые концентрации (с учетом не только периода полувыведения действующего вещества, но и возможного возникновения этого эффекта).

6. Условия выполнения оценки биоэквивалентности для лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением

102. Критерии, приведенные в настоящих Требованиях, применимы также к оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, разработанных для достижения последовательного высвобождения действующего вещества, при котором в лекарственной форме сочетаются обычные и

модифицированные характеристики (например, двухфазное (пульсирующее) высвобождение).

103. Если модифицирована одна из фаз высвобождения, вид и количество необходимых исследований совпадают с описанными в пунктах 81 – 101 настоящих Требований для данного механизма модификации высвобождения. Однако для подтверждения биоэквивалентности для всех фаз необходимо исследовать дополнительные фармакокинетические параметры.

7. Внутримышечные (подкожные) депо-препараты

Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности внутримышечных (подкожных) депо-препаратов

104. Для подтверждения биоэквивалентности внутримышечных (подкожных) депо-препаратов требуются:

исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов;

исследование с многократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Необходимо провести исследование с многократным дозированием в случае, если в исследовании с однократным дозированием внутримышечных (подкожных) депо-препаратов, проведенном с наибольшей дозировкой, не показано, что средняя $AUC_{(0-t)}$ после первой дозы охватывает более 90 % средней $AUC_{(0-\infty)}$ для исследуемого и референтного лекарственных препаратов и, следовательно, возможна небольшая степень накопления (кумуляции) действующего вещества лекарственного препарата в организме.

Исследуемая дозировка внутримышечных (подкожных) депо-препаратов

105. Если различные дозировки внутримышечных (подкожных) депо-препаратов пропорциональны по составу и проявляют аналогичный профиль растворения *in vitro*, необходимо исследовать только 1 дозировку. Дозировку выбирают на основании линейности фармакокинетики и безопасности. При наличии нескольких непропорциональных дозировок, разрешен выбор крайних вариантов, но при этом необходимо принимать во внимание стратегию выбора состава референтного лекарственного препарата.

106. Если референтный лекарственный препарат зарегистрирован только в одной концентрации, а его различные дозы достигаются за счет введения различного объема лекарственного препарата, в исследовании биоэквивалентности допустимо использовать любую дозу в случае, если в отношении референтного лекарственного препарата установлена пропорциональность доз. Если терапевтические дозы не могут

быть введены здоровым добровольцам, для обеспечения безопасности разрешается введение здоровым добровольцам нетерапевтических доз. Если проведение исследования внутримышечных (подкожных) депо-препаратов с однократным дозированием у здоровых добровольцев в целях безопасности или по этическим причинам не возможно, для подтверждения биоэквивалентности проводится исследование с многократным дозированием у пациентов.

8. Трансдермальные формы лекарственных препаратов

107. Воспроизведенная трансдермальная форма лекарственного препарата содержит то же количество действующего вещества, высвобождаемое в единицу времени, что и референтная трансдермальная форма лекарственного препарата. Это определение отличается от общего определения воспроизведенного лекарственного препарата, поскольку общее количество действующего вещества может отличаться, тогда как номинальное количество действующего вещества, высвобождаемое за единицу времени, должно быть одинаковым у воспроизведенной и оригинальной трансдермальных форм лекарственного препарата.

Исследование биоэквивалентности трансдермальных форм воспроизведенного лекарственного препарата должно показывать сопоставимые с референтным лекарственным препаратом или более высокие адгезионные свойства и подтверждать их биоэквивалентность. Сопоставимые или более высокие адгезионные свойства трансдермальных лекарственных форм необходимо обеспечить до начала исследований биоэквивалентности у добровольцев, поскольку более низкая адгезия может снизить достоверность результатов фармакокинетических исследований и поставить под сомнение доказательство биоэквивалентности лекарственного препарата. Поскольку свойства кожи у людей, участвующих в исследовании биоэквивалентности адгезии, должны быть аналогичны (подобны) свойствам кожи у пациентов, для которых данный лекарственный препарат будет применяться в обычной клинической практике, требуется проведение нескольких исследований адгезии и фармакокинетики таких лекарственных препаратов в зависимости от свойств кожи пациентов, для которых предназначен лекарственный препарат.

Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности трансдермальных форм лекарственных препаратов

108. Для подтверждения биоэквивалентности трансдермальных форм лекарственных препаратов требуются:

сравнительные исследования с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов;

сравнительные исследования с многократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Биоэквивалентность трансдермальной лекарственной формы необходимо оценивать после однократного и многократного применения лекарственного препарата. Необходимо провести исследование с многократным дозированием в случае, если в исследовании с однократным дозированием, проведенном с наибольшей дозировкой, не подтверждено, что средняя $AUC_{(0-t)}$ после первой дозы охватывает более 90 % значения $AUC_{(0-\infty)}$ как для исследуемого лекарственного препарата так и для референтного лекарственного препарата и возможна небольшая степень накопления (кумуляции) действующего вещества лекарственного препарата в организме. При обосновании дизайна исследования (включая выбор места нанесения) следует представить данные подтверждающие необходимую чувствительность выбранного дизайна позволяющую обнаружить различия между исследуемым и референтным лекарственными препаратами. Необходимо максимально стандартизовать выбор участка кожи и процесс нанесения на него лекарственного препарата. Выбор участка кожи и процесс нанесения на него лекарственного препарата должны быть одинаковыми для исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Из-за необходимости смены места нанесения пластырей, и смены лекарственных препаратов следует использовать другой участок кожи в той же области тела человека. Не разрешается нарушать адгезионные свойства пластыря (например, вследствие избыточного надавливания с целью приклеивания).

Биоэквивалентность трансдермальных форм лекарственных препаратов необходимо оценивать с использованием тех же фармакокинетических параметров и статистических процедур, что и при исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением.

Исследуемый лекарственный препарат должен оказывать аналогичное или меньшее, по сравнению с референтным лекарственным препаратом, местнораздражающее действие, фототоксическое действие, сенсibiliзирующее действие и обладать аналогичной или более высокой адгезивностью к коже. Если не представлено обоснования для отказа от проведения исследований (например, в связи с практически идентичным количественным и качественным составом исследуемого и референтного лекарственных препаратов), в целях обеспечения биоэквивалентности с точки зрения безопасности, в сравнительных исследованиях должны быть изучены:

переносимость лекарственного препарата кожей, его способность вызывать раздражение и сенсibilизация;

способность лекарственного препарата вызывать фототоксические реакции;
адгезионные характеристики пластырной основы лекарственного препарата.

Исследуемая дозировка трансдермальных форм лекарственных препаратов

109. При регистрации нескольких дозировок трансдермальных форм лекарственных препаратов исследование биоэквивалентности трансдермальных форм лекарственных препаратов разрешается проводить с наибольшей (наиболее чувствительной) дозировкой при условии, что:

качественный состав трансдермальных форм лекарственных препаратов одинаков для всех дозировок;

величина дозировки трансдермальной формы лекарственного препарата пропорциональна площади рабочей поверхности пластыря (то есть площади рабочих поверхностей пластырей меньших дозировок представляют собой доли площади рабочей поверхности пластыря с наибольшей дозировкой);

профили растворения (высвобождения) действующего вещества из исследуемой и референтной трансдермальных форм лекарственных препаратов одинаковы аналогичны.

При невозможности проведения исследований наибольшей дозировки трансдермальной формы лекарственного препарата с участием здоровых добровольцев по соображениям безопасности разрешается проведение исследований с использованием меньших дозировок лекарственных препаратов, если соблюдается принцип пропорциональности величины дозировки площади рабочей поверхности пластыря.

Выбор крайних вариантов при исследовании трансдермальных форм лекарственных препаратов

110. Если необходима оценка биоэквивалентности более чем 2 дозировок лекарственного препарата (например, из-за отсутствия пропорциональности состава различных дозировок лекарственного препарата и (или) аналогичности профилей растворения лекарственного препарата), а также для единичных лекарственных препаратов с пропорциональным составом, при выполнении других критериев освобождения от необходимости проведения исследования биоэквивалентности можно применить выбор крайних вариантов. В этом случае разрешается провести 2 исследования биоэквивалентности, если выбранные дозировки представляют собой крайние варианты, например, наибольшая и наименьшая дозировка или 2 дозировки, больше всего отличающиеся по составу, растворению или форме, так что любые различия в составе или растворении остальных дозировок охвачены 2 проведенными исследованиями.

Для лекарственных препаратов пролонгированного высвобождения вспомогательные вещества, контролирующие высвобождение, и механизм высвобождения действующего вещества должны быть одинаковыми для всех

дозировок исследуемого лекарственного препарата. Те же требования предъявляются к оболочкам лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением, контролирующим высвобождение.

9. Новая дозировка зарегистрированного препарата с модифицированным высвобождением

111. Положения раздела VI настоящих Требований также применяются к выбору исследований при разработке новой дозировки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, которая находится в пределах диапазона применяемых доз, указанного в общей характеристике лекарственного препарата для референтного лекарственного препарата. К новой дозировке, состав которой пропорционален зарегистрированной дозировке (дозировкам), разрешается применять выбор крайних вариантов. Новая дозировка с непропорциональным составом по отношению к зарегистрированной дозировке (дозировкам) должна удовлетворять требованиям, указанным в подразделах 1 – 6 раздела VI настоящих Требований. Проведение нового исследования не требуется, если разрабатываемая новая дозировка лекарственного препарата с модифицированным высвобождением находится в диапазоне между крайними вариантами других дозировок и удовлетворяет требованиям к:

- вспомогательным веществам, контролирующим высвобождение;
- размеру и форме лекарственного препарата;
- производству лекарственной формы.

Такая новая дозировка лекарственного препарата попадает в категорию, приведенную в подразделе 7 раздела V настоящих Требований. Новая дозировка, не входящая в существующий терапевтический диапазон, требует проведения клинической разработки. Некоторые параметры, (например, профиль безопасности для кожи для системы трансдермальной доставки) не требуют переоценки, если не ожидается, что новая дозировка и предлагаемое показание к применению изменят общий профиль безопасности лекарственного препарата.

10. Оценка фармакокинетических параметров

Фармакокинетические параметры, подлежащие анализу

112. В исследованиях биоэквивалентности с однократным дозированием необходимо определить $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, остаточную площадь, C_{max} , t_{max} и, при необходимости, частичную AUC . Усеченная $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$ не приемлема для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, не предполагающим прием внутрь.

113. К дополнительным параметрам лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением, подлежащим определению, относятся AUC , C_{\max} и t_{\max} на всех фазах. Временная точка усечения AUC должна основываться на фармакокинетическом профиле (например, частях обычного и модифицированного высвобождения, соответственно) и должна быть обоснована и предварительно указана в протоколе исследования.

114. В исследованиях биоэквивалентности с многократным дозированием необходимо определить $AUC_{(0-t)ss}$, $t_{\max,ss}$, $C_{\max,ss}$, $C_{t,ss}$ и флуктуацию. В отличие от необходимости установить $C_{\min,ss}$ при изучении новых лекарственных форм с модифицированным высвобождением, при изучении воспроизведенных лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением достаточно сравнить показатели $C_{t,ss}$ для воспроизведенного лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата. Показатель $C_{t,ss}$ позволяет оценить форму кривой воспроизведенного лекарственного препарата и заменяет необходимость оценки $C_{\min,ss}$ в этих ситуациях.

Оценка характеристик и критериев приемлемости

115. Биоэквивалентность лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции), подтверждается после статистической оценки следующих параметров:

при однократном введении – $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{\max} ;

при многократном введении – $AUC_{(0-t)}$, $C_{\max,ss}$, $C_{t,ss}$.

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции), представлена в таблице 1.

Таблица 1

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции)

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	однократное дозирование натощак	однократное дозирование после приема пищи	многократное дозирование
C_{\max}	да	да	нет
$AUC_{(0-t)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	нет	нет	нет

$C_{\max,ss}$	нет	нет	да
$C_{t,ss}$	нет	нет	да
$AUC_{(0-t)ss}$	нет	нет	да

116. Биоэквивалентность препаратов с пролонгированным высвобождением, не способных к накоплению (кумуляции) или предназначенных исключительно для однократного применения, подтверждается после статистической оценки параметров при однократном введении: $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{\max} и репрезентативного измерения формы кривой (например, начальной частичной AUC и конечной частичной AUC).

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, не способных к накоплению (кумуляции), представлена в таблице 2.

Таблица 2

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, не способных к накоплению (кумуляции)

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	однократное дозирование натощак	однократное дозирование после приема пищи	многократное дозирование
C_{\max}	да	да	нет
$AUC_{(0-t)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
<small>частичная</small> AUC	да	да	нет
$C_{\max,ss}$	нет	нет	нет
$C_{t,ss}$	нет	нет	нет
$AUC_{(0-t)ss}$	нет	нет	нет

117. Биоэквивалентность препаратов с отсроченным высвобождением подтверждается после статистической оценки параметров $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{\max} при однократном введении.

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением представлена в таблице 3.

Таблица 3

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

	Необходимость оценки параметров		

Фармакокинетические параметры	однократное дозирование натощак	однократное дозирование после приема пищи	многократное дозирование
C_{max}	да	да	нет
$AUC_{(0-t)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	нет	нет	нет
$C_{max,ss}$	нет	нет	нет
$C_{t,ss}$	нет	нет	нет
$AUC_{(0-t)ss}$	нет	нет	нет

118. Биоэквивалентность многофазных препаратов с модифицированным высвобождением подтверждается после статистической оценки следующих параметров :

при однократном введении – $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, частичная AUC , и C_{max} (во всех фазах высвобождения действующего вещества);

в случае кумуляции действующего вещества при многократном введении – $AUC_{(0-t)}$, $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$.

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением представлена в таблице 4.

119. К доказательству биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением применяется подход, предполагающий использование стандартных границ биоэквивалентности (80,00 % – 125,00 %). Любое расширение границ биоэквивалентности для показателя C_{max} должно проводиться с учетом указания для высоко вариабельных лекарственных препаратов, приведенных подразделе 11 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности.

Таблица 4

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	однократное дозирование натощак	однократное дозирование после приема пищи	многократное дозирование
$C_{max(x)}$	да	да	нет
$C_{max(x+1)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-t)}$	да	да	нет

$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная $AUC_{(x)}$	да	да	нет
частичная $AUC_{(x+1)}$	да	да	нет
$C_{max,ss}$	нет	нет	да
$C_{t,ss}$	нет	нет	да
$AUC_{(0-t)ss}$	нет	нет	да

120. Аналогичный приведенному в пункте 119 подход к расширению границ биоэквивалентности можно использовать для показателей $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$ и частичной AUC . Расчет показателя внутрииндивидуальной вариабельности в исследованиях с многократным дозированием может быть выполнен на основании данных по 2 последовательным введениям одного и того же препарата после достижения равновесного состояния.

121. Для лекарственных препаратов в лекарственных формах с отложенным высвобождением и многофазных лекарственных формах необходимо также оценивать различия в t_{max} , особенно если для лекарственного препарата важно обеспечить наступление быстрого начала действия. При этом не требуется проводить формальную статистическую оценку показателя t_{max} . Достаточно показать отсутствие явных различий в медианном значении t_{max} и его квартильном диапазоне для исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

11. Изучение влияния алкоголя на функциональные характеристики лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

122. Необходимо провести исследования высвобождения *in vitro* воспроизведенных лекарственных препаратов в спиртовых растворах. Если в течение короткого периода времени при высоких или низких концентрациях спирта или продолжительного времени при низких концентрациях спирта отмечается ускоренное высвобождение действующего вещества *in vitro*, необходимо изменить состав лекарственного препарата. Если нельзя избежать воздействия на лекарственный препарат алкоголя в период применения лекарственного препарата и о таком неизбежном воздействии указано в общей характеристике лекарственного препарата для референтного лекарственного препарата, заявитель должен обосновать (подтвердить), что такое влияние не является клинически значимым или проанализировать его потенциальную клиническую значимость на основании данных о применении референтного лекарственного препарата.

12. Прочие факторы, требующие учета при проведении исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

123. Должны быть учтены требования к следующим аспектам планирования и оценки биоэквивалентности в соответствии с указаниями для лекарственных препаратов с обычным высвобождением, приведенным в Правилах проведения исследований биоэквивалентности:

- а) выбор исследуемого и референтного лекарственных препаратов;
- б) выбор субъектов исследований;
- в) проведение исследований биоэквивалентности;
- г) статистическая оценка первичных конечных точек;
- д) оценка исходного соединения и его метаболитов;
- е) оценка энантиомеров;
- ж) оценка эндогенных веществ;
- з) исследование лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом (может быть необходимо сужение границ биоэквивалентности для показателя C_T);
- и) исследование высоковариабельных действующих веществ и лекарственных препаратов;
- к) оценка линейности показателей фармакокинетики для изучаемых лекарственных препаратов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Требованиям к проведению
фармакокинетического и
клинического изучения
биоэквивалентности
лекарственных препаратов с
модифицированным
высвобождением

ТРЕБОВАНИЯ

к проведению исследований трансдермальных лекарственных препаратов на сенсibilизацию и раздражение 1. В настоящих Требованиях содержатся указания по планированию исследований и системам исчисления, которые можно использовать для исследования кожного раздражения и сенсibilизации кожи в ходе разработке трансдермальных лекарственных препаратов с новым химическим соединением или воспроизведенных трансдермальных лекарственных препаратов. Дизайн исследования может быть адаптирован под конкретную ситуацию.

2. Поскольку состояние кожи может влиять на абсорбцию действующего вещества трансдермального лекарственного препарата и оказывать влияние на эффективность и (

или) безопасность его применения реакции кожи и сенсibilизация кожи подлежат оценке.

3. Для всесторонней оценки биоэквивалентности воспроизведенного трансдермального лекарственного препарата в сравнении с референтным трансдермальным лекарственным препаратом, при отсутствии иных обоснований (например, очень близкого количественного и качественного состава этих трансдермальных лекарственных препаратов) необходимо также подтвердить аналогичность реакций раздражения и аналогичность реакций сенсibilизации кожи.

4. Дозировку, включаемую в исследование, определяют, учитывая следующие факторы:

а) ретроспективный опыт применения трансдермальных лекарственных препаратов у человека по данным научной литературы;

б) ранее проведенные исследования сенсibilизации (раздражения) кожи у животных;

в) вопросы безопасности, характерные для каждого конкретного исследуемого действующего вещества.

Общий дизайн исследований воспроизведенного трансдермального лекарственного препарата

5. Стандартное исследование должно иметь дизайн с введением активного контроля и плацебо с многократным дозированием в 3 фазы в параллельных группах.

Если одновременное нанесение исследуемого и референтного трансдермального лекарственных препаратов невозможно, поскольку по незарегистрированному показанию будет введено двойное количество действующего вещества, что может иметь последствия, угрожающие жизни, разрешается использование меньшей дозировки трансдермальных лекарственных препаратов с пропорциональными составами и площадями нанесения.

Перед нанесением пластырей трансдермальных в течение 14 дней проводится скрининговая оценка, которая включает в себя:

сбор медицинского анамнеза;

полное физическое обследование;

электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в 12 отведениях;

лабораторные анализы (включая биохимию крови, гематологию и анализ мочи, в том числе на содержание наркотических веществ).

Субъекты исследования распределяются на группы (группу 1 и группу 2) и оцениваются на предмет кумулятивного раздражения и контактной сенсibilизации кожи. Необходимо субъектам исследования обеих групп, если это разрешено в общей характеристике лекарственного препарата, в случайном порядке нанести исследуемый пластырь трансдермальный, референтный пластырь трансдермальный и

пластырь-плацебо на кожу спины или другие исследуемые участки кожи. Реакции кожи должен оценивать опытный исследователь (прошедший необходимую подготовку), для которого информация о распределении лекарственных препаратов должна быть маскирована. Во избежание развития избыточной реакции субъекта на воздействие пластыря трансдермального необходимо предусмотреть критерии прекращения участия в исследовании.

Каждый субъект принимает участие в следующих 3 последовательных фазах исследования.

Фаза индукции (накопления) раздражения

6. Субъектам группы 1 наносят исследуемый пластырь, референтный пластырь и пластырь-плацебо на случайно выбранные участки кожи в течение 21 дня. Субъектам группы 2 наносят исследуемый пластырь, референтный пластырь и пластырь-плацебо на случайно выбранные участки кожи 3 раза в неделю в течение 21 дня (всего 9 нанесений). В группе 2 пластыри остаются на коже в течение 48 часов в рабочие дни и 72 часов – в выходные дни. Новый пластырь наносят на тот же участок, что и предыдущий. Если очередной пластырь надлежит нанести в течение 1 часа и менее после удаления предыдущего, период применения очередного пластыря допускается сократить на этот период времени.

Фаза покоя

7. За фазой индукции (кумуляции) раздражения следует двухнедельная фаза покоя, во время которой пластыри не наносятся.

Фаза провокации

8. После фазы покоя пластыри наносятся на 48 часов на новые участки кожи в пределах ранее определенных границ.

9. В дополнение к кожной оценке через 0,5 и 24 часа после удаления пластыря субъекты, принимающие участие в фазе провокации, возвращаются на обследование на 40-й и 41-й дни для дополнительной оценки кожной реакции через 48 и 72 часа после удаления последнего пластыря.

10. В целях минимизации влияния межиндивидуальной вариабельности каждый субъект исследования получает все 3 сравниваемых пластыря одновременно. Кроме того, с целью контроля возможности взаимодействия "препарат – участок нанесения" (которая является маловероятной) все 3 пластыря в случайном порядке наносят на 3 участка кожи так, чтобы каждый пластырь применялся на том же участке кожи, что и раньше, приблизительно равное число раз (если считать применения у всех участников исследования).

11. Реакции кожи необходимо оценить у всех субъектов исследования группы 1 и группы 2. Участки нанесения пластыря у субъектов обеих групп оцениваются на предмет раздражения кожи спустя 30 минут после удаления пластыря (балл по шкале оценки кожного ответа и балл по шкале оценки сенсibilизации и аллергических реакций). В фазу индукции (накопления) раздражения новые пластыри наносят через 1 час после удаления предыдущего.

12. В целях оценки контактной сенсibilизации в фазу провокации исследуемый пластырь, пластырь сравнения и пластырь-плацебо наносят одновременно на 48 часов на участки кожи субъектов обеих групп, на которые пластырь ранее не наносился. Реакция кожи на этих участках оценивается через 0,5; 24; 48 и 72 часов после удаления пластыря.

13. Кожные реакции проверяют и ранжируют, используя шкалы оценки баллов, приведенные в таблице 1 (шкала оценки кожного ответа) и таблице 2 (шкала оценки сенсibilизации и аллергических реакций). Разрешается в качестве возможных альтернативных вариантов оценки использовать иные шкалы оценки, описанные в научной медицинской литературе, при этом требуется обосновать выбор такой шкалы оценки в программе клинического исследования.

14. Каждое место нанесения получает отдельный балл по шкалам оценки кожного ответа и оценки сенсibilизации и аллергических реакций, которые суммируются в баллы для комбинированной оценки реакции кожи. Для оценки балла каждого вида реакции кожи необходимо, чтобы по меньшей мере на 25 % площади участка кожи на который наносился пластырь, отмечалась реакция кожи. В ходе фазы провокации (оценка контактной сенсibilизации) положительным ответом признается лишь балл комбинированной оценки реакции кожи, превышающий 2.

Таблица 1

Баллы по шкале оценки кожного ответа

Балл	Определение
0	Нет реакции (признаки раздражения отсутствуют)
1	Минимальная (едва видимая) эритема
2	Легкая (легко видимая) эритема без отека и (или) папул
3	Умеренная эритема без отека и (или) папул или легкая (легко видимая) эритема с отеком и (или) папулами
4	Тяжелая эритема без отека и (или) папул или умеренная эритема с отеком и (или) папулами
5	Тяжелая эритема с отеком и (или) папулами или любая везикулярная реакция
	Буллезная реакция или любые реакции, соответствующие

6	3 – 5 баллам, но распространяющиеся за пределы пластыря
---	---

Таблица 2

Баллы по шкале оценки сенсibilизации и аллергических реакций

Балл	Определение
0	Нет реакции
0,5	Эритема без инфильтрации
1	Эритема с инфильтрацией, отдельными папулами
2	Эритема с инфильтрацией, папулами, везикулами
3	Эритема с инфильтрацией, папулами, сливными везикулами

15. "Выраженной" реакцией на исследуемый препарат является балл по шкале оценки кожного ответа, равный 3 – 6, или сумма любого балла по шкале оценки кожного ответа и балла по шкале оценки сенсibilизации и аллергических реакций, равная 3 или более.

Таблица 3

Комбинированная оценка по баллам шкалы оценки кожного ответа и баллам шкалы оценки сенсibilизации и аллергических реакций исследуемого трансдермального лекарственного препарата, референтного трансдермального лекарственного препарата и препарата-плацебо

Группа	Фаза	Вид оценки, выполняемой исследователем	Оцениваемые показатели
Группа 1	фаза индукции (накопления) раздражения	Баллы кожного ответа (Баллы для подсчета сенсibilизации и оценки аллергических реакций	средний балл раздражения (равен среднему баллу кожного ответа в группе); общее накопленное раздражение (равно сумме баллов кожного ответа в группе) комбинированный кожный ответ в группе (равен сумме баллов кожного ответа и баллов для подсчета сенсibilизации и оценки аллергических реакций в группе) средний балл комбинированного кожного ответа (равен среднему суммы баллов кожного ответа и баллов

			для подсчета сенсibilизации и оценки аллергических реакций у каждого субъекта в группе)
Группы 1 + 2	фаза провокации (контактной сенсibilизации)	Баллы кожного ответа (Баллы для подсчета сенсibilизации и оценки аллергических реакций)	балл комбинированного кожного ответа 2:2

16. При проведении основного анализа сравнивают средний балл раздражения (средний по всем наблюдениям балл кожного ответа) и общее накопленное раздражение в баллах (сумма баллов кожного ответа во всех наблюдениях) исследуемого препарата и референтного препарата. Для получения положительной оценки соотношения "польза – риск" такого препарата проводят заранее спланированный статистический анализ, основанный на проверке статистической гипотезы не меньшей эффективности. Для сравнения баллов раздражения между препаратами используется метод 2 односторонних t-тестов. Для каждого параметра наименьшее среднее квадратическое отклонение по каждому препарату получают из модели дисперсионного анализа, в котором субъект и исследуемый препарат выступают в качестве фиксированных переменных. Необходимо рассчитать отношение наименьшего среднего квадратического отклонения исследуемого препарата к референтному препарату вместе с 90 % доверительным интервалом. Если 90 % доверительный интервал полностью укладывается в интервал 0,8000 – 1,2500, делают вывод об эквивалентности 2 препаратов.

17. Оценка контактной сенсibilизации проводится в фазу провокации при балле кожного ответа равном или больше 2. Эти данные не требуется подвергать статистическому анализу.

18. Приведенный в настоящем приложении дизайн исследования используется для изучения отдельных вопросов эквивалентности воспроизведенных трансдермальных лекарственных препаратов (например, оценки эквивалентности определенных характеристик промышленной рецептуры и производственного процесса, различий в составе воспроизведенных трансдермальных лекарственных препаратов по сравнению с референтными, оценки эквивалентности планируемых интервалов дозирования трансдермальных лекарственных препаратов).

Исследования, проводимые для оценки сенсibilизации, предусматривающие многократное нанесение пластыря человеку в качестве субъекта исследования, необходимо проводить только в исключительных случаях, поскольку субъекты исследования могут подвергнуться ненужной сенсibilизации, а размер выборки может не включать чувствительных субъектов (то есть людей, организм которых способен обеспечить надлежащую реакцию).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Требованиям
к проведению
фармакокинетического
и клинического изучения
биоэквивалентности
лекарственных препаратов с
модифицированным
высвобождением

УКАЗАНИЯ

по оценке кожной адгезии *in vivo*

I. Трансдермальные лекарственные препараты, содержащие новое или известное действующее вещество

1. Изучение адгезивных функциональных характеристик *in vivo* является, как правило, частью исследований эффективности лекарственного препарата. На основании анализа рисков, общей характеристики лекарственного препарата и листовок-вкладышей конкретных лекарственных препаратов необходимо оценить устойчивость лекарственного препарата к повседневной физической активности и поведению (например, влагоустойчивость при мытье, принятии душа, посещении сауны, использовании увлажнителей, риск самопроизвольного удаления при выполнении физической зарядки и (или) во сне, потенциальный перенос на кожу других людей (сексуальных партнеров или членов семьи)). Необходимо предотвратить случайный перенос пластыря на кожу человека, который его не носит, и минимизировать прочие риски, обусловленные плохой адгезией, путем обеспечения удовлетворительных адгезивных функциональных характеристик пластыря.

II. Трансдермальный лекарственный препарат, являющийся аналогом зарегистрированного трансдермального лекарственного препарата

2. Изучение адгезивных функциональных характеристик *in vivo* можно включить в исследование клинической фармакокинетики (как с однократным, так и многократным дозированием), или оно может являться независимым исследованием с участием либо пациентов, либо добровольцев. Поскольку исследования адгезивных функциональных характеристик должны установить достаточные адгезионные свойства пластыря при применении у целевой популяции, то для изучения адгезии и фармакокинетики могут потребоваться разные виды исследований.

3. При отсутствии иного обоснования в отношении пластырей трансдермальных, представленных в нескольких дозировках, испытания *in vivo* проводятся с применением пластыря наибольшего размера.

1. Проведение исследования адгезии

Больше или равно 50 %								
От 0 до менее 50 %								

9. В дополнение к табличным данным по индивидуальным и средним долям адгезии в зависимости от времени нанесения в регистрационном досье необходимо представить гистограмму адгезивности в 2 исследуемых группах.

2. Критерии оценки адгезии

10. Адгезию количественно выражают через долю (процент) площади кожи, на которой пластырь остается в наклеенном состоянии в конце интервала дозирования.

11. Основные критерии оценки адгезии:

а) адгезия считается приемлемой, если 90-процентный доверительный интервал средней площади участка кожи на котором в конце интервала дозирования исследуемый пластырь остается в наклеенном состоянии, превышает 90 % от величины первоначальной площади прикрепления пластыря. Любое несоблюдение данного требования необходимо обосновать, принимая во внимание все потенциальные риски, обусловленные неполным прикреплением пластыря;

б) если предполагается, что выполнение требования подпункта "б" настоящего пункта маловероятно, можно установить не меньшую эффективность исследуемого трансдермального лекарственного препарата по отношению к референтному трансдермальному лекарственному препарату. Это возможно, если референтный трансдермальный лекарственный препарат сам по себе слабо прикрепляется (меньше 90 %). Нижняя граница 90-процентного доверительного интервала разницы адгезивности, рассчитанного по доле адгезии как непрерывной переменной (исследуемый лекарственный препарат минус референтный лекарственный препарат), не должна быть меньше 10 %.

12. Кроме того, необходимо оценить и сравнить:

долю адгезии во всех временных точках, чтобы оценить динамику изменения адгезии в ходе исследования;

долю субъектов, сохраняющих более чем 90-процентное прикрепление в каждой оцениваемой временной точке;

долю субъектов со значимой степенью отклеивания (отрыв от кожи или отклеивание более половины пластыря) каждого исследуемого лекарственного препарата во всех временных точках;

число полностью отклеившихся пластырей в каждой временной точке.

Также необходимо проанализировать случаи полного отклеивания и слабого прикрепления пластырей с установлением возможных причин и факторов риска.

13. При качественной оценке адгезии необходимо учитывать следующие факторы: наличие остатков действующего вещества при удалении высвобождающего слоя и пластыря трансдермального;

вытекание адгезивного вещества из-под пластыря, что может привести, например, к образованию темного кольца вокруг пластыря трансдермального, подвижности или отклеиванию пластыря, образованию складок.

Результаты исследования необходимо внести в общую характеристику лекарственного препарата.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Требованиям
к проведению
фармакокинетического
и клинического изучения
биоэквивалентности
лекарственных препаратов с
модифицированным
высвобождением

УКАЗАНИЯ

по определению корреляции данных, полученных *in vitro* и *in vivo*

I. Общие положения

1. Корреляция данных, полученных *in vitro* и *in vivo* (IVIVC) – это математическая модель, характеризующая зависимость между свойством лекарственной формы (главным образом растворением или высвобождением действующего вещества), установленным *in vitro*, и соответствующим ответом *in vivo* (главным образом плазменной концентрацией действующего вещества или его абсорбированным количеством). Подобная зависимость возникает, только если высвобождение действующего вещества из лекарственного препарата позволяет контролировать скорость появления действующего вещества в плазме.

2. При разработке лекарственного препарата с модифицированным высвобождением рекомендуется изучить IVIVC:

а) для определения высвобождения *in vivo* действующего вещества из лекарственного препарата и влияния лекарственной формы на абсорбцию действующего вещества;

б) для установления *in vivo* значимости полученных *in vitro* результатов испытаний на растворение и выбора соответствующих показателей в спецификаций на растворение;

в) для обоснования проведения биоейвера на поздних фазах клинической разработки лекарственного препарата или на пострегистрационном этапе при изменении состава лекарственной формы.

3. Выделяют несколько уровней IVIVC: А, В и С. Уровень А IVIVC, в отличие от уровней В и С, позволяет установить поточечную зависимость между кривой растворения препарата *in vitro* и профилем "концентрация – время" *in vivo* и является желательным уровнем для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. Если IVIVC используется в целях проведения биоэвивера, достижение корреляции уровня А является обязательным условием.

4. Пригодность IVIVC зависит от того, насколько точно она прогнозирует достигаемую плазменную концентрацию из любого множества данных, полученных *in vitro*. Это в свою очередь в значительной степени зависит от дизайна исследований *in vitro* и *in vivo*, использованных для установления и валидации IVIVC.

II. Дизайн исследования

5. В перекрестном исследовании здоровым добровольцам дают 2 или более лекарственных препарата с одинаковым механизмом высвобождения с различающимися профилями растворения и подходящую лекарственную форму референтного лекарственного препарата (в целях деконволюции) с быстрым высвобождением действующего вещества (например, раствор для приема внутрь или лекарственный препарат с обычным высвобождением). Также могут быть предусмотрены альтернативные дизайны исследования (например, параллельный, рандомизированный либо частично, либо полностью), выбор которых осуществляется в зависимости от свойств лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, вариабельности фармакокинетических показателей действующего вещества, переносимости этого действующего вещества и т.д. Исследование IVIVC лекарственного препарата с модифицированным высвобождением проводят натощак, даже если этот препарат рекомендуется принимать с пищей. Содержание действующего вещества в плазме или крови (исходного вещества или иного подходящего аналита) определяется в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85.

6. Не допускается экстраполяция вне изученного диапазона для препаратов, использованных для создания и валидации IVIVC в целях регистрации и контроля за обращением этих лекарственных препаратов (например, при составлении спецификаций на них или проведении при регистрации биоэвивера). Таким образом, выбор лекарственных препаратов для оценки требует тщательного анализа с учетом таких факторов, как механизм высвобождения действующего вещества, способ обеспечения достаточных различий между лекарственными препаратами и др.) в соответствии с Руководством по качеству лекарственных препаратов в лекарственной форме с модифицированным высвобождением для приема внутрь (приложение к

Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16 января 2018 г. № 2). Поскольку чувствительность профиля "концентрация – время" любого действующего вещества зависит от его собственных фармакокинетических свойств, выбор препаратов должен основываться на ожидаемом профиле "плазменная концентрация – время" (имитация использования теоретической зависимости IVIVC или множества потенциальных зависимостей и известных фармакокинетических свойств действующего вещества).

7. Различные дозировки одного и того же лекарственного препарата, как правило, не рассматриваются в качестве представляющих различные скорости высвобождения, несмотря на то, что разрешается использование различных дозировок для установления IVIVC или оценки внешней прогнозируемости. По этой причине оценка различия профилей растворения разных препаратов, как правило, основывается на проценте от номинального (или фактического) содержания действующего вещества.

1. Выбор подходящей лекарственной формы референтного лекарственного препарата для деконволюции

8. Лекарственная форма референтного лекарственного препарата для деконволюции – это препарат с быстрым высвобождением, включенный в исследования IVIVC с целью оценки высвобождения действующего вещества *in vivo* как функции от времени из каждого исследуемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением. Профиль "высвобождение *in vivo* – время" лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь, как правило, получают путем деконволюции. Он отражает истинное высвобождение действующего вещества *in vivo*, только если лекарственной формой референтного лекарственного препарата является раствор для приема внутрь (в желудке и желудочно-кишечном тракте этот раствор не образует осадка). Если скорость растворения препарата с обычным высвобождением превышает его абсорбцию (что, как правило, выдерживается для действующих веществ, выбранных для разработки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением), в качестве лекарственной формы референтного лекарственного препарата в исследованиях разрешается использовать лекарственные препараты с обычным высвобождением, высвобождение действующего вещества из которых близко к высвобождению действующего вещества *in vivo* из лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. В некоторых случаях в качестве лекарственной формы референтного лекарственного препарата для IVIVC используется лекарственный препарат для внутривенного введения, который также позволяет добиться близких по отношению к лекарственному препарату с модифицированным высвобождением показателей высвобождения действующего вещества *in vivo*, если абсорбция лекарственного препарата для внутривенного введения достаточно быстрая (например, у действующих веществ с высокой

проникающей способностью). Если проникающая способность действующего вещества в дополнение к его высвобождению из лекарственного препарата влияет на скорость абсорбции действующего вещества из лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, оптимальной лекарственной формой референтного лекарственного препарата является раствор для приема внутрь предпочтительнее, чем лекарственный препарат для внутривенного введения и лекарственный препарат с обычным высвобождением). В отношении действующих веществ с низкой растворимостью и (или) проникающей способностью, особенно если проникающая способность изменяется на протяжении желудочно-кишечного тракта, ценности могут представлять подходы к IVIVC, основанные на физиологически обоснованной фармакокинетической модели (далее – ФКОФ-модель).

9. Подходящей лекарственной формой референтного лекарственного препарата при оценке IVIVC внутримышечных (подкожных) депо-препаратов является водный раствор, вводимый (предпочтительно) тем же путем что и внутримышечный (подкожный) депо-препарат, или лекарственный препарат для внутривенного введения. Надлежащей лекарственной формой референтного лекарственного препарата для систем трансдермальной доставки является препарат для внутривенного введения.

10. Выбранную лекарственную форму референтного лекарственного препарата необходимо включать в каждое исследование, данные которого будут использованы для установления IVIVC, а также оценки внутренней или внешней прогнозируемости изменения концентрации действующего вещества. Преимуществом включения выбранной лекарственной формы референтного лекарственного препарата в исследования IVIVC является повышение вероятности успешного установления и валидации IVIVC, особенно для целей внешней оценки прогнозируемости концентрации действующего вещества. Надлежащим образом выбранная лекарственная форма референтного лекарственного препарата является одним из наиболее важных элементов дизайна успешной IVIVC, поскольку она позволяет в индивидуальном порядке нормализовать различия в фармакокинетике действующего вещества. Лекарственная форма референтного лекарственного препарата включается в каждый метод анализа данных, как при внутренней, так и внешней валидации и особенно важно, если межиндивидуальная вариабельность является умеренной или высокой, а число субъектов исследования ее не компенсирует. Если вариабельность низкая и (или) число субъектов достаточно большое, возможно установить и успешно валидировать IVIVC без использования выбранной лекарственной формы референтного лекарственного препарата (например, путем использования данных научной литературы или ранее созданной модели популяционной фармакокинетики). В целях принятия информированного решения ее оптимально устанавливать с помощью симуляционного моделирования, используя известную вариабельность фармакокинетических показателей и предлагаемый дизайн исследования. В отношении

воспроизведенных препаратов с модифицированным высвобождением можно использовать лекарственную форму референтного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с целью нормализации различий в клиренсе действующих веществ лекарственных препаратов у разных субъектов исследования, однако этот способ менее надежен. Данную стратегию можно также оценить посредством симуляции, принимая во внимание вариабельность выбранной лекарственной формы референтного лекарственного препарата и других референтных препаратов с модифицированным высвобождением.

2. Время отбора образцов

11. Вопросы выбора временных точек отбора образцов *in vitro* рассматриваются в Руководстве по качеству лекарственных препаратов для приема внутрь с модифицированным высвобождением. При выборе временных точек отбора образцов в исследованиях растворения *in vitro* и образцов крови (плазмы) *in vivo* необходимо учитывать то, что данные в анализе IVIVC будут объединены. Поэтому рекомендуется придерживаться целостного подхода при планировании исследования IVIVC (включая испытание на растворение *in vitro*).

12. Выбор временных точек отбора образцов крови (плазмы) лучше всего принимать на основании моделирования с использованием фактических (или моделированных) данных высвобождения *in vitro* клинических серий, произведенных для целей исследования IVIVC. Если на растворение *in vitro* влияют показатель pH или скорость вращения лопастной мешалки (корзинки), число погружений в минуту (dpm) или скорость потока (в зависимости от вида аппарата), целесообразно осуществлять моделирование, используя множество профилей растворения *in vitro* в целях составления режима отбора образцов для охвата множества потенциальных вариантов поведения в условиях *in vivo*. Кроме того, при наличии некоторого предварительного понимания вероятной зависимости IVIVC, ее лучше встроить в начальное моделирование. Например, в отношении препаратов с контролируемым высвобождением, вводимых инъекционным путем, испытание на растворение *in vitro* в стандартной методике проводят в течение 24 – 48 часов, тогда как предполагаемая продолжительность поступления действующего вещества лекарственного препарата *in vivo* составляет 1 – 2 месяца. Таким образом, для создания более реалистичной картины ожидаемого поступления действующего вещества в организм *in vivo* и лучшего выбора надлежащих временных точек отбора образцов исследуемых препаратов, временной фактор (или, в целях учета неопределенности ожидаемого высвобождения *in vivo*, несколько факторов) можно определить заранее и включить в модель.

3. Количество субъектов исследования

13. Количество субъектов, подлежащее включению в исследование IVIVC, зависит от межиндивидуальной вариабельности и внутрииндивидуальной вариабельности абсорбции и фармакокинетики действующего вещества лекарственного препарата. Несмотря на невозможность дать четкие рекомендации, прагматичным подходом является включение в перекрестное исследование IVIVC не менее 12 субъектов.

III. Установление и валидация IVIVC

1. Общие положения

14. Конечной целью установления IVIVC является надежное прогнозирование динамики изменения плазменной концентрации во времени препарата с модифицированным высвобождением на основании данных высвобождения *in vitro*. В принципе, для этих целей допустимо использовать любой научно обоснованный метод исследования. Так как методы исследования продолжают развиваться, перечень приемлемых методов не рассматривается в качестве исчерпывающего. Поскольку целью установления IVIVC является прогнозирование с помощью различных данных высвобождения *in vitro* без получения данных о плазменной концентрации *in vivo*, достигаемой после применения препарата с модифицированным высвобождением, обязательным условием является применимость одной зависимости IVIVC ко всем препаратам, использованным при ее создании и валидации.

2. Допустимые методы анализа данных

15. Двумя основными категориями математических подходов к моделированию IVIVC являются одно- и двухэтапные методы. Двухэтапный метод основан на деконволюции. К одноэтапным методам относятся метод, основанный на конволюции, и метод, основанный на дифференциальных уравнениях и использовании ФКОФ-моделей.

16. Методы, основанные на деконволюции, включают 2 этапа анализа данных и могут использоваться в качестве основного метода анализа IVIVC или в целях поискового анализа, предваряя одноэтапный метод (методы). На первом этапе осуществляется деконволюция с целью оценки динамики абсорбции *in vivo*. Вместо камерных моделей предпочтительно использовать такие некамерные модели, как модель Вагнера-Нельсона или Лу-Ригельмана. Методики выполнения деконволюции включены в состав программного обеспечения для выполнения фармакокинетического анализа. Как правило, они включают в себя подгонку кривой для функции ответа единичного импульса (C_d) к данным лекарственной формы референтного лекарственного препарата для каждого субъекта с последующей деконволюцией

данных, полученных у отдельного субъекта, для каждого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с целью получения скорости поступления (абсорбции) *in vivo* ($r(t)$), согласно следующей функциональной зависимости:

$$C(t) = r(t) * C_d = \int_0^t C_d(t - \tau)r_{abs}(\tau)d\tau$$

где:

C – плазменная концентрация;

C_d – ответ на единичный импульс (то есть профиль плазменной концентрации, формирующийся после мгновенной абсорбции единичной дозы действующего вещества);

* – оператор конволюции.

17. На втором этапе устанавливают зависимость между накопленной абсорбцией *in vivo* и высвобождением действующего вещества *in vitro*. В соответствии с общепринятыми в математическом моделировании рекомендациями, необходимо стремиться к экономии и использовать простейшую модель для описания данных. Обычно используют модели с увеличивающейся сложностью, начиная с линейных зависимостей и далее усложняя их при необходимости с учетом биологической правдоподобности. Несмотря на стремление получить линейную зависимость между абсорбцией *in vivo* и высвобождением *in vitro*, она не является обязательной. К тому же имеется множество физиологических и физико-химических факторов, которые делают ее маловероятной. При наличии обоснования, основанного на учете состава лекарственного препарата, физико-химических, фармакокинетических и физиологических факторов, контролирующих высвобождение действующего вещества *in vitro* и *in vivo*, допускается для всех лекарственных препаратов использовать любой вид зависимости для описания IVIVC, включая сигмовидную зависимость по модели Хилла, а также использовать параметры и подходы к масштабированию времени и временных сдвигов, учитывающие неполноту абсорбции (например, вводить время отсечения абсорбции для лекарственных препаратов для приема внутрь). Различные диапазоны времени для каждого препарата указывают на отсутствие единой зависимости IVIVC для препаратов. Методы, основанные на деконволюции, особенно полезны при поисковом анализе данных в процессе построения модели, поскольку они дают графическое представление (накопленное количество, абсорбированное *in vivo*, в сравнении с накопленным количеством, высвобожденным *in vitro*, и графики Леви: время абсорбции определенной части дозы *in vivo* в сравнении со временем высвобождения определенной части дозы *in vitro*). Это представление можно

использовать для выявления подходящих моделей для зависимости IVIVC и получения необходимых исходных оценок параметров, необходимых для одноэтапных методов моделирования.

18. Методы, основанные на дифференциальном уравнении, конволюции, а также на ФКОФ-моделях, рассматриваются в качестве одноэтапных, поскольку моделирование включает в себя использование полученных данных напрямую без преобразований (то есть без деконволюции). Одноэтапные подходы дают ряд преимуществ по сравнению с методами, основанными на деконволюции, поскольку модель напрямую прогнозирует профиль "плазменная концентрация – время"; моделирование сосредоточено на способности прогнозировать измеримое количество, а не косвенно рассчитанное количество, такое как накопленное абсорбированное количество. Кроме того, эти результаты легче поддаются интерпретации с позиций влияния высвобождения *in vitro* на стандартные параметры биоэквивалентности. Камерный подход допускает нелинейную (например, описываемую моделью Михаэлиса-Ментен) фармакокинетику, тогда как метод, основанный на конволюции, предполагает лишь линейную кинетику. Несмотря на то, что методы, основанные на конволюции и дифференциальном уравнении, являются одноэтапными, они различаются по форме зависимости между высвобождением *in vitro* и плазменной концентрацией действующего вещества. При подходе, основанном на конволюции, используется интегральное преобразование зависимости между концентрацией препарата с модифицированным высвобождением ($C(t)$), заданной скоростью поступления (абсорбции) *in vivo* ($r(t)$), и ответом единичного импульса (C_d), приведенное в пункте 16 настоящих Указаний:

$$C(t) = r(t) * C_d = \int_0^t C_d(t - \tau)r(\tau)d\tau$$

При использовании подхода, основанном на использовании дифференциальных уравнений, используется традиционная камерная модель описания фармакокинетики действующего вещества, которая также включает в себя функцию описывающую его поступление в организм.

В обоих случаях уравнение IVIVC определяет зависимость между высвобождением действующего вещества *in vitro* ($r_{dis}(t)$) и ее абсорбцией *in vivo* ($r(t)$). В простейшем случае зависимости процесс растворения действующего вещества полностью характеризует скорость его абсорбции:

$$r(t) = r_{dis}(t)$$

При описании IVIVC допускается использовать различные более сложные функции, учитывающие латентные периоды абсорбции, различие в сроках растворения *in vivo* и абсорбции *in vivo*, а также изменение проникающей способности в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Например, следующее уравнение включает в себя такие переменные как, латентный период (t_0), фактор масштабирования (s_1), фактор масштабирования (s_r), учитывающий неполную абсорбцию и использование различных единиц для описания растворения *in vitro* и абсорбции *in vivo*:

$$r(t) = s_r \cdot r_{\text{dis}}(t_0 + s_1 \cdot t)$$

В подходе, основанном на использовании дифференциального уравнения, используется традиционная камерная модель фармакокинетики действующего вещества, которая также включает функцию поступления. В качестве альтернативы можно использовать ФКОФ-модель. Эта модель должна описывать механизм действия действующего вещества и располагать экспериментальными данными для надлежащего описания фаз абсорбции, метаболизма, распределения и элиминации исследуемого действующего вещества. Подобно методу конволюции, основанному на использовании дифференциального уравнения, с использованием ФКОФ-модели в качестве поступления используется профиль высвобождения *in vitro*, позволяющий получить плазменный профиль, который отражает функциональные характеристики препарата *in vivo* согласно следующей формуле:

$$r(t) = \varphi_{\text{abs}}(t) s_r r_{\text{dis}}(t_0 + s_1 t)$$

При использовании двухэтапного подхода средний профиль абсорбции получают после усреднения профилей абсорбции отдельных субъектов (то есть по результатам индивидуальной деконволюции), а не деконволюции усредненного профиля "концентрация – время". Если только данные растворения *in vitro* не являются явно переменными, использование среднего растворения в норме оказывает небольшое влияние на результат анализа данных и рассматривается в качестве приемлемой практики.

Квалификация (аттестация) и оценка прогнозирующей способности модели, описывающей IVIVC

19. Выбор модели, описывающей IVIVC, следует основывать на физико-химических свойствах действующего вещества, его абсорбционных

характеристиках, характеристиках теста на растворение и критериях выбранных для оценки показателя степени согласия прогноза (например, проверка прогноза на основе уже имеющихся данных). Целью применения модели, описывающей IVIVC, является возможность достаточно точного прогнозирования ожидаемого профиля "плазменная концентрация – время" на основании данных растворения *in vitro* модифицированного препарата. Это подтверждается путем графического сравнения прогнозных и фактических концентраций и расчета ошибок прогнозирования для обобщенных параметров, включая по меньшей мере C_{\max} , AUC_{0-t} и частичную AUC .

20. При использовании ФКОФ-модели для описания IVIVC необходимо подтвердить, что на основе модели возможно прогнозирование данных для препарата сравнения, а также данных исследуемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением. В целях обоснования функциональности модели необходимо представить достаточный объем данных.

21. В большинстве случаев модели, описывающие IVIVC, в целях прогнозирования усредненного профиля "концентрация – время" *in vivo* используют усредненное растворение *in vitro*. Данный подход не способен должным образом учесть случайные вариации фармакокинетических параметров действующего вещества не только *in vitro*, но и *in vivo*. С этих позиций одноэтапные подходы имеют преимущество, поскольку с их применением можно осуществлять анализ нелинейных смешанных эффектов, который позволяет включить в модель индивидуальную вариабельность, что потенциально улучшает надежность модели при прогнозировании показателей биоэквивалентности новых препаратов.

22. В целом модель, описывающая IVIVC, считается достаточно точной, если на основании визуальной проверки удастся хорошо спрогнозировать весь профиль "концентрация – время", а ошибки прогнозирования находятся в приемлемых пределах. Внутреннюю прогнозируемость оценивают с помощью профиля "концентрация – время" модели IVIVC на основании соответствующих данных о растворении каждого препарата. Обобщенные параметры (C_{\max} и т.д.) рассчитывают исходя из прогнозируемого профиля "концентрация – время" и сравнивают с соответствующими обобщенными параметрами фактических данных. Абсолютное значение ошибки прогнозирования для всех обобщающих параметров не должно превышать 15 % для каждого препарата, а усредненная ошибка прогнозирования для всех препаратов, использованных при разработке IVIVC, не должна превышать 10 % для каждого обобщающего параметра. Если отдельный препарат неточно прогнозируется с помощью IVIVC, допустимо перемоделировать IVIVC, исключив такой препарат, что приведет к включению в IVIVC более узкого диапазона данных растворения. В дальнейшем именно этот более узкий диапазон данных растворения будет определять диапазон, в пределах которого IVIVC принимается в качестве прогнозируемой, и

влиять тем самым на возможность обоснования спецификаций и биоэквивалентности. При выполнении исключения из моделирования лекарственного препарата должны сохраниться данные о растворении, по меньшей мере, для 2 препаратов, а исключение необходимо подкрепить анализом возможных причин отклонений (например, вследствие механизма высвобождения, процесса производства).

23. В дополнение к оценке внутренней прогнозируемости с использованием серий, включенных в формальное исследование IVIVC, рекомендуется продолжить подтверждение применимости IVIVC с дополнительными опытными сериями (например, крупномасштабными сериями, использованными в опорных исследованиях, дополнительными дозировками, последующими изменениями состава, изученными *in vivo*, и т.д.). В идеальном случае при проведении фармакокинетических исследований препаратов с различающимися профилями высвобождения *in vitro* эти данные необходимо использовать для получения или усиления данных в пользу испытания *in vivo* на растворение *in vitro*. Этого можно достичь посредством перекрестного определения IVIVC с использованием маломасштабных серий и внешней валидации с использованием крупномасштабных серий. В любом случае при любой разработке IVIVC необходимо подтвердить, что зависимость верна для серий, отражающих свойства препарата, выводимого на рынок.

24. Процедура анализа внешней прогнозируемости совпадает с вышеописанной процедурой с использованием ранее разработанной IVIVC. Профиль "концентрация – время" прогнозируется на основании фармакокинетики препарата с быстрым высвобождением (то есть выбранной лекарственной формы референтного лекарственного препарата), включенного в исследование в целях внешней валидации, и данных растворения *in vitro* определенной серии, использованной для внешней валидации. Абсолютное значение ошибки прогнозирования для всех обобщенных параметров не должно превышать 10 % для каждого препарата, использованного в целях внешней валидации.

Отчетность по результатам исследований корреляции данных *in vitro* и *in vivo*

25. Отчет об установлении IVIVC должен включать перечень всех исследований *in vivo*, проведенных с препаратом с модифицированным высвобождением, а также обоснование отбора данных для анализа IVIVC. Перечень данных должен включать индивидуальные данные и обобщенные статистические данные растворения *in vitro*, данные профиля "плазменная концентрация – время", полученные фармакокинетические параметры и накопленное абсорбированное количество действующего вещества (полученное путем деконволюции, даже если в целях использования модели применялся одноэтапный метод) для всех серий.

26. Графическое отображение IVIVC должно включать данные о растворении *in vitro* во времени (с указанием клинически значимых серий, таких как серии препарата,

предназначенные для реализации, и т.д.), накопленное абсорбированное количество действующего вещества в зависимости от интервала времени, изменение скорости абсорбции в зависимости от времени, сопоставление динамики растворения и абсорбции действующего вещества (в целях оценки диапазонов времени, латентных периодов времени между данными *in vitro* и *in vivo*), накопленное абсорбированное количество *in vivo* (в процентах по отношению к препарату сравнения) в сравнении с высвобожденным количеством (в процентах от дозы) *in vitro* в тот же момент времени (с перекрытием в соотношении 1:1, линиями регрессии, если необходимо) всех препаратов, включенных в анализ IVIVC. При наличии явных временных различий между периодами времени высвобождения *in vitro* и абсорбцией *in vivo* (то есть при отклонении

от соотношения 1:1) полезным графическим отображением является график Леви (время высвобождения определенной доли *in vivo* в сравнении со временем высвобождения для той же доли *in vitro*).

27. Необходимо описать метод теста на растворение и привести обоснование его пригодности с учетом физико-химических свойств действующего вещества и т.д.

28. Необходимо представить полное описание методологии моделирования и использованного программного обеспечения, а также основания принятия решений, подкрепив их анализом состава, физико-химических, фармакокинетических и физиологических факторов, контролирующих высвобождение действующего вещества *in vitro* и *in vivo*. При использовании камерного метода деконволюции (например, модель Вагнера-Нельсона или Лу-Ригельмана) необходимо проанализировать пригодность подхода.

29. Необходимо представить графики, характеризующие степень согласия, подходящие к использованной методологии моделирования, а также итоговые оценки параметров для всех смоделированных данных (например, растворение *in vitro* и абсорбция *in vivo*, если модель использует интерполяцию, а также для самой модели IVIVC).

30. В итоговую таблицу отчета необходимо занести данные профиля "плазменная концентрация – время", спрогнозированные с помощью окончательной модели IVIVC, полученные параметры и связанную с ними ошибку прогнозирования. Необходимо представить графическое сравнение прогнозных и фактических профилей "концентрация – время".

УКАЗАНИЯ

по проведению исследований при упрощенной регистрации лекарственных препаратов

Таблица 1

Однородный препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата препарат принимают натощак либо после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак**	Исследование с однократным дозированием после еды**	Исследование с многократным дозированием натощак*
высокая	да	да	да
средняя	да	биоэквивалент при схожести формы***	биоэквивалент***
низкая	да	биоэквивалент при схожести формы***	биоэквивалент***

*Критерии необходимости проведения исследования приведены в подразделе 2 раздела VI Требований к проведению фармакокинетического и клинического изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, приложение № 10 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 (далее – Требования).

**При выполнении критериев проведения исследования, приведенных в подразделе 7 раздела VI Требований возможен выбор крайних вариантов.

***Если выполняются критерии проведения исследований, приведенные в разделе VI Требований, возможен биоэквивалент некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 2

Однородный препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак**	Исследование с однократным дозированием после еды**	Исследование с многократным дозированием натощак*
высокая	да	да	да

средняя	биолейвер при схожести формы ***	да	биолейвер ***
низкая	биолейвер при схожести формы ***	да	биолейвер ***

* Критерии необходимости проведения исследования приведены в подразделе 2 раздела VI Требований.

** При выполнении критериев проведения исследований, приведенных в подразделе 7 раздела VI Требований, возможен выбор крайних вариантов.

*** Если выполняются критерии проведения исследований, приведенные в разделе VI Требований, возможен биолейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 3

Многочисленный препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают натощак либо натощак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак	Исследование с однократным дозированием после еды	Исследование с многократным дозированием натощак *
высокая	да	да	да
средняя	биолейвер **	биолейвер **	биолейвер **
низкая	биолейвер **	биолейвер **	биолейвер **

* Критерии необходимости проведения исследования, приведены в подразделе 2 раздела VI Требований.

** Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биолейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 4

Многочисленный препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак	Исследование с однократным дозированием после еды	Исследование с многократным дозированием натощак *
высокая	да	да	да
средняя	биолейвер **	биолейвер **	биолейвер **
низкая	биолейвер **	биолейвер **	биолейвер **

* Критерии необходимости проведения исследования, приведены в подразделе 2 раздела VI Требований.

** Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биоэвейвер некоторых дозирок или выбор крайних вариантов.

Таблица 5

Одноричный препарат с отсроченным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают натощак либо натощак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак*	Исследование с однократным дозированием после еды*
высокая	да	да
средняя	да	биоэвейвер при схожести формы**
низкая	да	биоэвейвер при схожести формы**

* Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в подразделе 7 раздела VI Требований, возможен выбор крайних вариантов.

** Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биоэвейвер некоторых дозирок или выбор крайних вариантов.

Таблица 6

Одноричный препарат с отсроченным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак**	Исследование с однократным дозированием после еды**
высокая	да	да
средняя	биоэвейвер при схожести формы**	да
низкая	биоэвейвер при схожести формы**	да

* Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в подразделе 7 раздела VI Требований, возможен выбор крайних вариантов.

** Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биоэвейвер некоторых дозирок или выбор крайних вариантов.

Таблица 7

Многоричный препарат с отсроченным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают натощак либо натощак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак	Исследование с однократным дозированием после еды
высокая	да	да
средняя	биоэвейвер*	биоэвейвер*

низкая	биолейвер*	биолейвер*
--------	------------	------------

* Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биолейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 8

Многочисленный препарат с отсроченным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак	Исследование с однократным дозированием после еды
высокая	да	да
средняя	биолейвер*	биолейвер*
низкая	биолейвер*	биолейвер*

* Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биолейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Примечание ИЗПИ!

Правила предусмотрено дополнить приложениями 11-13 в соответствии с решением Совета Евразийской экономической комиссии от 15.02.2023 № 22 (вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования).