

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО **по фармакокинетическому и клиническому изучению** **биоэквивалентности липосомальных лекарственных** **препаратов для внутривенного введения**

I. Общие положения

1. Одна из стратегий разработки систем доставки липосомальных лекарственных препаратов для внутривенного введения (далее – липосомальные лекарственные препараты) с целью усовершенствования специфичной для каждого заболевания направленности действия, контроля скорости высвобождения действующего вещества и (или) получения лекарственной формы, пригодной для клинического применения, заключается во включении (инкапсулировании) действующего вещества (веществ) в водную фазу липосомы или ее встраивание (связывание) в липидный компонент. В классическом определении липосомы – это искусственно созданные везикулы, состоящие из одного или нескольких concentрических липидных бислоев, содержащих в себе одну или несколько водных камер (компарментов). К ним относятся моно- и многоламеллярные

липосомы, мультивезикулярные липосомы, липосомы, покрытые полимерной оболочкой.

2. В любом лекарственном препарате часть действующего вещества может находиться вне липосом – в свободной форме в основном растворе.

3. Поскольку липосомальные лекарственные препараты обладают рядом критических фармакокинетических свойств, включая их быстрое распознавание и элиминацию моноцитарно-фагоцитарной системой организма и преждевременное высвобождение действующего вещества (нестабильность) из липосомы, такие физико-химические свойства липосом, как размер частиц, текучесть (жидкость) мембраны, поверхностный заряд, и состав являются причиной возникновения подобных критических фармакокинетических свойств *in vivo*. Свойства некоторых липосомальных лекарственных препаратов улучшались после добавления стеролов (например, холестерина), уменьшения размера и модификации поверхности с помощью ковалентного связывания с полимерами (например, полиэтиленгликолем).

4. В противоположность лекарственным препаратам, в которых действующее вещество находится в форме истинного раствора, липосомальные лекарственные препараты обладают характеристиками распределения после внутривенного введения, зависящими от состава и специфики процесса производства. Поэтому аналогичные плазменные концентрации их действующих веществ могут не коррелировать с терапевтической активностью. Даже в случаях явно идентичного состава липосом, изменения в их производстве, контроле технологии производства липосом и контроле качества готового лекарственного препарата могут приводить к различной терапевтической активности липосомальных лекарственных препаратов. Для того чтобы

гарантировать безопасность и эффективность нового липосомального лекарственного препарата, следует провести максимально полное установление характеристик его стабильности и фармакокинетики (включая распределение в тканях). Это обусловлено тем, что различия между воспроизведенным и референтным липосомальными лекарственными препаратами в части стадий процесса производства и состава липосомального лекарственного препарата могут значительно влиять на безопасность и эффективность вследствие изменений характера взаимодействия «липосома – клетка» и распределения липосом по их физическим характеристикам, которые невозможно обнаружить с помощью обычных исследований биоэквивалентности. При составлении программы доклинических и клинических исследований липосомальных лекарственных препаратов, разрабатываемых в качестве аналогов конкретного липосомального референтного лекарственного препарата, следует учитывать цели разработки последнего, а также данные, обосновывающие его применение.

5. Референтный липосомальный лекарственный препарат, используемый в исследованиях сопоставимости, должен быть зарегистрирован в качестве липосомального лекарственного препарата на территориях государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены), его следует использовать в качестве контроля во всех предлагаемых фармацевтических испытаниях показателей качества, а также опорных доклинических и клинических исследованиях сопоставимости.

6. В настоящем Руководстве рассматриваются принципы оценки липосомальных лекарственных препаратов, разрабатываемых в качестве аналогов референтных липосомальных лекарственных препаратов.

Требования к выбору какой-либо конкретной аналитической, доклинической или клинической стратегии в настоящем Руководстве не рассматриваются.

Поскольку в настоящее время имеются ограниченные данные по фармацевтической разработке воспроизведенных липосомальных лекарственных препаратов, в настоящем Руководстве приведены общие указания по подтверждению и оценке сопоставимости таких воспроизведенных липосомальных лекарственных препаратов референтным липосомальным лекарственным препаратам. По вопросам подтверждения сопоставимости отдельных видов липосомальных лекарственных препаратов следует обращаться за специализированной научной консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.

7. Применение настоящего Руководства позволит разработчику (производителю) липосомального лекарственного препарата получить необходимые данные по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям, требуемые для обоснования регистрации липосомальных лекарственных препаратов, разрабатываемых в качестве аналогов референтному липосомальному лекарственному препарату. Настоящее Руководство содержит указания по:

представлению фармацевтических данных в составе регистрационного досье лекарственного препарата, необходимых для подтверждения сопоставимости воспроизведенного липосомального лекарственного препарата по отношению к референтному липосомальному лекарственному препарату или для подтверждения сопоставимости измененного липосомального лекарственного

препарата по отношению к первоначальному липосомальному лекарственному препарату в целях обоснования сопоставимой безопасности и эффективности таких препаратов;

необходимости проведения доклинических и клинических исследований и обстоятельств, позволяющих отказаться от проведения определенных исследований;

вопросам дизайна релевантных доклинических исследований *in vivo* и потенциальной роли моделей *in vitro*.

8. Принципы, изложенные в настоящем Руководстве, также могут применяться к другим новым видам «липосомально-подобных» и везикулярных лекарственных препаратов, которые могут находиться в разработке, включая пути введения, отличные от внутривенного пути введения. Лекарственные препараты на основе фосфолипидов, в которых не происходит высвобождение действующего вещества из фосфолипидной системы, то есть в которых такая система служит исключительно растворителем действующего вещества, не относятся к липосомальным или липосомально-подобным лекарственным препаратам и в настоящем Руководстве не рассматриваются.

II. Определения

9. Для целей настоящего Руководства используются понятия и определения которые означают следующее

«несвязанное, неинкапсулированное или свободное действующее вещество» (*unentrapped, unencapsulated or free active substance*) – действующее вещество, находящееся вне липосомы. В рамках настоящего Руководства свободная концентрация равнозначна концентрации несвязанного (неинкапсулированного) действующего

вещества, независимо от того, связано ли действующее вещество с плазменными или иными тканевыми белками;

«общая концентрация действующего вещества» (total concentration of active substance) – суммарная концентрация связанного с липосомами и несвязанного (неинкапсулированного) с липосомами действующего вещества;

«связанное или инкапсулированное действующее вещество» (entrapped or encapsulated active substance) – действующее вещество, находящееся внутри липосомы и отделенное от биологической матрицы одной или более липидной мембраной;

«текучесть мембраны» (membrane fluidity) – способность большей части липидов и белков, входящих в состав мембраны, диффундировать в пределах ее липидного бислоя.

III. Общие требования к фармацевтическому качеству липосомальных лекарственных препаратов

10. Критичные показатели качества липосомальных лекарственных препаратов могут оказывать значимое влияние на фармакокинетические и фармакодинамические свойства *in vivo* поскольку:

а) скорость высвобождения действующего вещества из липосом может влиять на фармакокинетику и фармакодинамику, а также на профиль безопасности и эффективности липосомального лекарственного препарата;

б) связанное действующее вещество может не обладать биологической доступностью и может быть защищено от деградации, а также от метаболизма при нахождении в липосоме;

в) фармакокинетика инкапсулированного вещества может контролироваться фармакокинетикой носителя (то есть липосом), на которую в свою очередь влияют:

физико-химические свойства этого носителя (липосом);

физико-химическое состояние инкапсулированного действующего вещества;

взаимодействие, которое возникает между компонентами липосомы и биологической средой или которое определяется ими;

г) состав препарата может влиять на поглощение и распределение действующего вещества в тканях.

11. Перед началом доклинической и клинической разработки липосомального лекарственного препарата следует подтвердить фармацевтическую сопоставимость между регистрируемым препаратом и референтным препаратом. Вследствие сложности состава липосомальных лекарственных препаратов изолированное подтверждение фармацевтической сопоставимости с препаратом сравнения не может заменить собой доклинические и (или) клинические данные, но может служить обоснованием сокращения объема таких исследований. Объем и сложность доклинических и клинических исследований должны определяться результатами исследований сопоставимости на каждой стадии.

1. Установление характеристик качества

12. Критичным для обеспечения качества липосомального лекарственного препарата является правильное определение его значимых физико-химических свойств. При подготовке регистрационного досье на все виды липосомальных лекарственных препаратов необходимо изучить следующие общие параметры:

критический анализ липидных компонентов (описание, источник и установление характеристик, производство, количественное определение, профиль примесей, изомеры и характеристики стабильности);

качество, чистоту и стабильность прочих критичных вспомогательных веществ;

идентификацию и контроль ключевых промежуточных продуктов процесса производства;

соответствие отношения «действующее вещество/липидные компоненты» на значимых стадиях производства допустимому диапазону — в целях обеспечения постоянства функциональных характеристик препарата;

морфологию, средний размер и распределение липосом по размеру, наличие агрегации;

долю инкапсулированного действующего вещества (отношение свободного к инкапсулированному);

стабильность действующего вещества, липидов и функциональных вспомогательных веществ в готовом препарате, включая количественное определение критичных продуктов деградации (например, лизофосфатидилхолина, окисленных (гидролизованных) фрагментов);

скорость высвобождения действующего вещества из липосомы *in vitro* в физиологических (клинически значимых) средах.

13. Следует разработать надежные и обладающие дискриминирующей способностью валидированные методы оценки высвобождения *in vitro* в целях:

мониторинга имитации высвобождения действующего вещества из липосом в физиологических (клинически значимых) средах. При

наличии обоснований допустимо испытание на утечку (leakage test) *in vitro* в релевантной среде в различных условиях (например, в диапазоне температур и значений pH);

мониторинга стабильности при хранении; он должен быть достаточно чувствительным, чтобы обеспечивать постоянство серий;

исследования стабильности в предполагаемых условиях применения;

устойчивость процесса восстановления и (или) приготовления в аптеке.

14. Качество и чистота исходных липидных материалов – основополагающий фактор качества лекарственного препарата, в связи с этим особенно важным является надлежащее установление характеристик и составление спецификаций на исходный липидный материал. Необходимо должным образом проанализировать характеристики, определяющие функциональность, в соответствии со статьей «Функциональные характеристики вспомогательных веществ» Фармакопеи Союза или фармакопей государств-членов. Объем представляемых сведений в составе досье зависит от сложности вспомогательных веществ. Использование нескольких источников (например, животных, растительных, синтетических) или поставщиков липидных компонентов потребует дополнительного проведения исследований по установлению характеристик и сопоставимости.

15. В зависимости от конкретной функции липосом (например, модификация распределения действующего вещества путем инкапсуляции в целях улучшения профиля безопасности или модификация фармакокинетики липосом посредством пэгилирования), в регистрационном досье также указываются следующие дополнительные параметры:

поддержание целостности готовой липосомальной формы в плазме;

характеристика процесса фазового перехода липидного бислоя (например, температура и энтальпия переходов);

определение «поверхностного» заряда липосом;

значение рН внутренней камеры липосом, наполняемых по градиенту рН;

установление характеристик физического состояния действующего вещества внутри липосомы (например, в случае доксорубина – образование осадка), (если значимо);

распределение действующего вещества внутри липосомы (например, на поверхности, в бислое, внутренней среде);

в отношении конъюгированных (например, пэгилированных) липосомальных препаратов:

качество и чистота пэгилированного исходного материала являющиеся основополагающими факторами качества лекарственного препарата;

химические сведения о достижении конъюгации (таких как: ПЭГ-липиды или аналогичные конструкции с полиэтиленгликолем или без него);

молекулярная масса конъюгированного липида и распределение по размеру (дисперсность);

расположение полиэтиленгликоля на поверхности;

стабильность конъюгата.

16. Необходимо определить перечень испытаний, которым планируется подвергать липосомальный препарат рутинно, он должен основываться на параметрах, использованных для характеристики

препарата в соответствии с пунктами 11, 12 и 14 настоящего Руководства.

2. Установление фармацевтической сопоставимости

17. Качественный и количественный состав разрабатываемого липосомального лекарственного препарата должен быть идентичным составу референтного липосомального лекарственного препарата или практически совпадать с ним.

18. Как правило, заявитель липосомального лекарственного препарата, разрабатываемого по аналогии с референтным препаратом, не имеет доступа к сведениям о процессе производства референтного липосомального лекарственного препарата. В целях получения доказательств того, что характеристики разрабатываемого и референтного липосомального лекарственного препарата сопоставимы, необходимо выполнить расширенную программу испытаний, с применением современных методов параллельного установления характеристик обоих липосомальных лекарственных препаратов. В эту программу необходимо включить все значимые испытания, описанные в подразделе 1 раздела III настоящего Руководства, подходящие для правильной характеристики воспроизведенного липосомального препарата и липосомального препарата сравнения, в особенности в отношении характеристики их функциональных свойств *in vivo*.

19. Необходимо проанализировать значимость выбранных испытаний для подтверждения эквивалентности функциональных характеристик липосомального лекарственного препарата *in vivo*. Все различия между препаратами, обнаруженные в исследованиях сопоставимости, необходимо принять во внимание, детально оценить и

обосновать их с точки зрения влияния на безопасность или эффективность.

20. Помимо исследований по установлению характеристик, проведенных в нормальных условиях, в целях сравнения физической и химической деградации необходимо провести сравнительные стресс-испытания обоих препаратов.

21. Все серии препарата сравнения, использованные в исследованиях по установлению характеристик, необходимо подвергнуть анализу в пределах их срока годности, их хранение перед анализом следует осуществлять в рекомендуемых условиях.

3. Фармацевтическая разработка липосомального лекарственного препарата

22. В целях обеспечения производства липосомального препарата с приемлемым качеством на постоянной основе необходимо располагать хорошо описанным процессом производства с удовлетворительным контролем процесса. Вместе с тем известно, что небольшие изменения в липосомальных лекарственных препаратах могут существенно повлиять на их функциональные характеристики. Подходы к определению влияния любого изменения процесса производства зависят от конкретного процесса производства, препарата, объема знаний и опыта, полученного производителем ранее в отношении подобного процесса, а также от имеющихся в наличии данных по разработке липосомального лекарственного препарата. При изменении процесса производства на этапе разработки, а также на пострегистрационном этапе (например, при масштабировании) необходимо провести сравнительные исследования.

23. Если результаты физико-химических испытаний свидетельствуют об изменении свойств липосомального лекарственного препарата, могут потребоваться исследования *in vivo*, направленные на подтверждение, что никакие изменения не повлияли на профиль безопасности и эффективности.

24. Заявителю рекомендуется принять во внимание базовые принципы, изложенные в разделе 1.4 главы 9.1 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 (далее – Правила проведения исследований биологических лекарственных средств).

IV. Доклинические и клинические исследования

1. Общие положения

25. Документация, необходимая для регистрации липосомального лекарственного препарата, разрабатываемого в качестве аналога референтного липосомального лекарственного препарата, должна быть достаточно детализирована, чтобы гарантировать обоснованность заключения об эквивалентной эффективности и безопасности по отношению к препарату сравнения. Доклинические исследования, подлежащие проведению перед клиническими исследованиями, как правило, предусматривают сравнительное изучение фармакокинетики (включая распределение в тканях), токсикологию и фармакодинамику. Однако сложность конкретного липосомального лекарственного препарата определяет возможность снижения объема сравнительных доклинических исследований и, при наличии такой возможности,

исключение конкретных исследований определяется в индивидуальном порядке.

26. При всесторонней оценке нового липосомального лекарственного препарата данные, полученные по результатам фармацевтических, доклинических и клинических исследований, следует анализировать как единое целое. Например, если по результатам доклинических исследований выявлены какие-либо значимые отличия липосомального лекарственного препарата, разрабатываемого в качестве аналога референтного препарата, рекомендуется провести критическую переоценку физико-химических характеристик липосомального лекарственного препарата, чтобы до начала клинических исследований выяснить возможные причины таких отличий. Различия в данных, полученных при изучении аналогичности липосомальных лекарственных препаратов между референтным и воспроизведенным препаратом позволяют сделать заключение об отсутствии сопоставимости липосомальных лекарственных препаратов и являются основанием для формулировки соответствующего заключения уполномоченными органами государств-членов при рассмотрении заявления на регистрацию таких лекарственных препаратов.

27. Если действующее вещество вводится в виде липосомального препарата, обнаруживаются существенные изменения фармакокинетических характеристик: так объем распределения и клиренс могут снижаться, а период полувыведения увеличиваться. Клинренс липосомального действующего вещества зависит от:

клиренса самого липосомального носителя;

скорости высвобождения связанного действующего вещества из липосомального носителя;

клиренса и метаболизма неинкапсулированного действующего вещества после его высвобождения.

Скорость и место высвобождения действующего вещества *in vivo* – ключевой параметр, влияющий на токсичность и эффективность.

Следовательно, фармакокинетику разрабатываемого липосомального лекарственного препарата следует всегда сравнивать с фармакокинетикой препарата сравнения. Применимы лишь некоторые аспекты традиционного подхода к изучению биоэквивалентности, а в некоторых случаях необходимо вводить дополнительные требования, определяемые в индивидуальном порядке.

28. В сравнительных фармакокинетических исследованиях необходимо подтвердить не только аналогичность общей экспозиции неинкапсулированного и инкапсулированного в липосому действующего вещества (ниже указаны аналиты, подлежащие определению в доклинических и клинических исследованиях), с помощью них необходимо также подтвердить аналогичность параметров распределения и клиренса.

2. Методы анализа

29. Помимо традиционных методов определения общего содержания действующего вещества и его метаболитов в крови (плазме) и тканях, в целях сравнения с липосомальным лекарственным препаратом сравнения потребуется разработать и валидировать аналитические методы количественного определения инкапсулированного и неинкапсулированного действующего вещества в крови (плазме) и неинкапсулированного действующего вещества в тканях.

30. Раздельное количественное определение неинкапсулированного и инкапсулированного действующего вещества обуславливает необходимость использования методологий разделения, которые в целях проверки их надежности требуют особого внимания. В каждом образце крови (плазмы) в целях независимой проверки надежности методологии разделения необходимо определить общее содержание действующего вещества без разделения его на инкапсулированное и неинкапсулированное. Несмотря на выполнимость количественного определения неинкапсулированного, инкапсулированного и суммарного действующего вещества в крови (плазме), признается, что процесс обработки тканей, вероятнее всего, приведет к разрушению липосом.

31. При определении содержания неинкапсулированного действующего вещества в тканях следует особо тщательно подойти к выделению неинкапсулированного действующего вещества до процедур обработки тканей, которые, вероятнее всего, приведут к разрушению липосом. В ходе разработки метода необходимо уделить особое внимание влиянию всех процедур пробоподготовки, прибегая к методологиям верификации пригодности и интерпретируемости всех биоаналитических результатов.

32. Необходимо описать методы анализа, используемые для количественного определения действующего вещества (суммарного, неинкапсулированного и инкапсулированного) и метаболитов в плазме и тканях и их валидацию. Необходимо указать нижние пределы количественного определения и извлечения действующего вещества из плазмы, тканей и, если применимо, отдельных интересующих тканей, например, опухолевых.

3. Доклинические исследования липосомальных лекарственных препаратов

Доклинические фармакодинамические исследования липосомальных лекарственных препаратов

33. Доклинические фармакодинамические исследования липосомальных лекарственных препаратов должны предусматривать:

по возможности разработку испытаний *in vitro*, способных охарактеризовать любое взаимодействие между липосомами и клетками-мишенями или иными клетками, взаимодействие с которыми токсикологически значимо. При этом, несмотря на наличие возможности охарактеризовать фармакодинамический профиль липосомального лекарственного препарата только с помощью испытаний *in vitro*, объем данных, получаемый в таких испытаниях, ограничен и высока вероятность того, что потребуется проведение исследований *in vivo*;

подтверждение сопоставимости фармакодинамического ответа с использованием надлежащих *in vivo* моделей и при разных выбранных дозах с учетом чувствительности модели.

Доклинические фармакокинетические исследования липосомальных лекарственных препаратов

34. Некоторые фармакокинетические параметры липосомальных лекарственных препаратов с позиции их функциональных характеристик у человека можно спрогнозировать на животных и, если применимо, на моделях на основе клеток. Однако выбор релевантных видов животных и моделей в целях изучения высвобождения действующего вещества из липосом *in vivo* следует обосновать, уделяя

отдельное внимание таким областям, как кумуляция и удержание в органах-мишенях, фармакокинетика и распределение.

35. Помимо системной экспозиции, следует подтвердить аналогичность распределения и элиминации. Эти исследования дают опорное подтверждение сопоставимости фармакокинетики липосомальных лекарственных препаратов, поскольку невозможно получить полную картину распределения у человека, опираясь только на данные по крови (плазме). По этой причине исследования необходимо проводить в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 на видах животных, подходящих с точки зрения фармакологии и безопасности препарата. Воспроизведенный липосомальный лекарственный препарат необходимо произвести с помощью полномасштабного (промышленного) процесса производства, в доклинических исследованиях оптимально использовать ту же серию липосомального лекарственного препарата, которая будет в последующем изучена в опорных клинических исследованиях.

36. Необходимо тщательно продумать выбор временных точек и продолжительности взятия образцов, чтобы можно было точно количественно определить динамику изменения концентрации неинкапсулированного и суммарного содержания действующего вещества и метаболита в тканях, уравнивая необходимость количественного определения раннего высвобождения действующего вещества из липосом (например, в течение первых 15 минут) с необходимостью изучения персистенции действующего вещества в определенных тканях. Если из аналитических соображений свободную

концентрацию измерить невозможно, необходимо предпринять попытки сравнения концентрации метаболитов в органах-мишенях. Поскольку такие исследования предполагают разрушение образцов при отборе, число животных, подлежащих включению в исследование, зависит от числа временных точек отбора образцов, вариабельности тканевого распределения действующего вещества между особями и вариабельности, обусловленной проведением эксперимента (иссечение ткани, взвешивание, гомогенизация и пробоподготовка, а также биоаналитические источники вариабельности). Тщательный выбор времени отбора образцов повысит прецизионность получаемых результатов. Во избежание неудачных опорных исследований и неинтерпретируемости их результатов, в целях установления правильных доз, необходимой стратегии взятия образцов и числа используемых животных рекомендуется проводить пилотные исследования. К анализируемым тканям следует отнести ткани, определяющие безопасность и эффективность препарата, а также ткани, участвующие в значительном процессинге (элиминации) липосом. В связи с ограниченностью опыта проведения таких исследований невозможно дать конкретные критерии сопоставимости распределения действующего вещества в тканях.

37. Рекомендуется использовать повторные (репликативные) дизайны исследований, в которых репликативно вводится по меньшей мере референтный препарат, иначе любые различия между воспроизведенным препаратом и препаратом сравнения не будут поддаваться интерпретации. В целях снижения вариабельности результатов следует предусмотреть использование правильно выбранного внутреннего стандарта. Полученные данные следует представлять различными способами, в том числе приводя различия в

фармакокинетических параметрах и отношения фармакокинетических параметров между препаратами, а также визуальные сравнения профилей «концентрация – время» для каждого вида ткани и для каждого аналита. Все оценки и способы представления данных необходимо сопровождать вычислением неопределенности, например доверительными интервалами. Необходимо проанализировать клинические последствия всех выявленных различий в распределении действующего вещества в тканях между воспроизведенным препаратом и референтным препаратом.

Доза липосомальных лекарственных препаратов,
подлежащая изучению в доклинических исследованиях

38. В обоснование сопоставимой фармакокинетики могут потребоваться исследования с однократным и многократным введением нескольких уровней доз. При выборе доз следует исходить из концентрации действующего вещества липосомального лекарственного препарата в крови у человека при введении терапевтических доз такого липосомального лекарственного препарата. В целях установления правильной дозы рекомендуется использовать аллометрические уравнения и физиологически обоснованные фармакокинетические модели.

Подлежащие определению аналиты в биологических
жидкостях в доклинических исследованиях

39. Следует изучить кинетику (включая тканевое распределение и экскрецию) как неинкапсулированного действующего вещества, так и инкапсулированного, если это выполнимо.

Токсикологические исследования липосомальных лекарственных препаратов

40. Токсикологические исследования в целом могут не потребоваться. Вместе с тем в зависимости от исхода изучения фармацевтической сопоставимости и характера токсичности препарата в целях обоснования эквивалентности в контексте известной токсичности для органов-мишеней могут потребоваться испытания функций органов, например в случае подозрения на кардиотоксичность может оказаться целесообразным такое функциональное испытание, как оценка функции сердца путем измерения конечно-диастолического давления в левом желудочке у крыс.

41. В целях оценки потенциала развития нежелательных явлений необходимо предусмотреть использование испытания *in vitro* и исследования *in vivo* на иммунную реактогенность, такие как определение активации комплемента и (или) макрофагов (базофилов) и испытание на обусловленную активацией комплемента псевдоаллергическую реакцию на чувствительных моделях животных.

4. Клинические исследования липосомальных лекарственных препаратов

Сравнительные фармакокинетические исследования липосомальных лекарственных препаратов

Доза липосомальных лекарственных препаратов, подлежащая изучению в клинических исследованиях

42. Фармакокинетические свойства нередко зависят от дозы, поэтому в отсутствие подтверждения линейности новый и референтный липосомальные лекарственные препараты следует сравнивать в рекомендуемом диапазоне доз. При отсутствии надлежащих научных

данных заявляемую линейность необходимо подтвердить для инкапсулированного, неинкапсулированного и суммарного действующего вещества.

43. При нелинейности достаточно подтверждения биоэквивалентности для наибольшей и наименьшей доз, даже если разные дозы применяются при разных показаниях. В таких случаях дополнительные клинические исследования не проводятся. В некоторых случаях из этических или иных соображений некоторые дозы невозможно изучить в исследованиях биоэквивалентности. В этих случаях оценка терапевтической эквивалентности по каждому показанию к применению требует индивидуального подхода.

Вопросы дизайна исследований липосомальных лекарственных препаратов

44. Здоровые добровольцы могут плохо переносить действующее вещество. В этом случае фармакокинетическое исследование можно провести с участием пациентов. Если исследование с однократным дозированием с участием пациентов невыполнимо, допускается проведение фармакокинетических исследований с многократным введением доз.

Подлежащие определению в клинических исследованиях аналиты в биологических жидкостях после введения липосомальных лекарственных препаратов

45. Валидированный биоаналитический метод должен позволять надежное количественное определение суммарного, инкапсулированного и неинкапсулированного действующего вещества. Поскольку метаболизм действующего вещества начинается только после его высвобождения из липосом, количественное определение по

меньшей мере одного метаболита, независимо от его фармакологической активности, может способствовать оценке и сравнению скорости высвобождения действующего вещества из липосомального препарата. При наличии нескольких метаболитов при выборе одного из них следует руководствоваться кинетическими соображениями. Если один или несколько метаболитов обладают значимой клинической активностью, может потребоваться также сравнение и их кинетики.

Фармакокинетические параметры, подлежащие определению и документированию в клинических исследованиях

46. Изученные фармакокинетические параметры суммарного, инкапсулированного и неинкапсулированного действующего вещества должны обеспечить сравнение скорости, с которой действующее вещество высвобождается из липосом, поскольку она будет определять начало и продолжительность терапевтического эффекта. Вместе с тем такие стандартные фармакокинетические параметры, как AUC и C_{\max} , могут недостаточно характеризовать скорость высвобождения в тканях-мишенях. В связи с этим в целях описания других фармакокинетических процессов, например распределения и элиминации, в дополнение к скорости и степени высвобождения необходимо представить данные об изучении дополнительных фармакокинетических параметров. Если это значимо, необходимо сравнить скорость и степень экскреции действующего вещества в мочу.

47. В целях обеспечения сопоставимости раннего клиренса ретикуло-эндотелиальной системой необходимо предусмотреть ранние временные точки отбора образцов во время и немедленно после завершения инфузии препарата.

48. Если скорость элиминации неинкапсулированного и инкапсулированного действующего вещества различается, что характерно для липосом с более длительным высвобождением действующего вещества, необходимо представить дополнительные фармакокинетические параметры, такие как клиренс, объем распределения, терминальный период полувыведения и частичные AUC (например, 0 – 24 ч, 24 – 48 ч и т.д.). Эти параметры необходимо оценить описательно. Это может потребовать дальнейшей характеристики целостности липосом и их захвата периферическими тканями/ретикулоэндотелиальной системой. Кроме того, можно предусмотреть дополнительные описательные параметры, например межкамерный клиренс и объем периферической и центральной камер. Рекомендуется определять динамику отношения концентрации неинкапсулированного и инкапсулированного действующего вещества.

Критерии приемлемости показателей эквивалентности для липосомальных лекарственных препаратов

49. Необходимо подтвердить аналогичность концентрации суммарного, инкапсулированного и неинкапсулированного действующего вещества. Доверительные интервалы для отношений C_{\max} , $AUC_{(0-\infty)}$ и $AUC_{(0-t)}$ должны, как правило, укладываться в диапазон 80,00 – 125,00 %. В отдельных случаях к дополнительным параметрам относят частичные AUC или критерии приемлемости для фармакокинетических параметров метаболита.

Оценка эффективности липосомальных лекарственных препаратов

50. Необходимость проведения клинического исследования (исследований) эффективности, в дополнение к обязательным клиническим фармакокинетическим исследованиям, как правило, определяется в индивидуальном порядке, в зависимости от способности доклинических моделей и клинических фармакокинетических данных обнаруживать различия между референтным липосомальным лекарственным препаратом и препаратом, разрабатываемым с ним по аналогии, а также сложности состава и строения липосом.

51. Если препараты различаются по качественному составу, высоко вероятно, что потребуются дополнительные исследования терапевтической эквивалентности. В качестве примера необходимости проведения клинических исследований, включая исследования терапевтической эквивалентности, являются случаи соединения полимеров с липидами с помощью различных способов связывания.

52. Вместе с тем вследствие относительной нечувствительности клинических исследований к обнаружению различий, обусловленных различиями в составах и способе производства препаратов, этот подход не является предпочтительным. В связи с этим при разработке липосомального лекарственного препарата как аналога референтного лекарственного препарата необходимо предпринять все возможные усилия по подтверждению эквивалентности фармацевтического качества препаратов и аналогичности в доклинических фармакокинетических и фармакодинамических, а также клинических фармакокинетических исследованиях. В случае если в данных, полученных в процессе исследований, проводимых с целью обоснования аналогичности, обнаружены различия между референтным

и воспроизведенным липосомальными лекарственными препаратами, то такие липосомальные лекарственные препараты рассматриваются как не являющиеся аналогичными, а представленные данные являются основанием для формулировки уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов замечаний в отношении выполненных исследований.

Вопросы безопасности липосомальных лекарственных препаратов

53. Острые инфузионные реакции на липосомальные лекарственные препараты относятся к распространенным нежелательным реакциям. При этом считают, что частота таких нежелательных реакций будет сопоставима, если воспроизведенные липосомальные лекарственные препараты не различаются по качественному составу (например, различные вспомогательные вещества) или процессу производства. В целях предотвращения несовпадения профиля безопасности необходимо чтобы качественный и количественный состав разрабатываемого препарата был идентичен или максимально совпадал с препаратом сравнения. Вместе с тем в целях минимизации частоты развития острых инфузионных реакций требуется проводить испытания *in vitro* и исследования *in vivo* на иммунную реактогенность, рассмотренные в разделе по токсикологическим исследованиям. При наличии какого-либо признака, что новый липосомальный лекарственный препарат может приводить к повышенному риску развития этих реакций, следует проанализировать разработку препарата с целью выяснения их причин. Более того, инфузионные реакции необходимо тщательно оценить в исследованиях

биоэквивалентности и снова при выявлении каких-либо различий следует проанализировать сведения и данные по разработке препарата.

54. Как правило, до регистрации воспроизведенного липосомального лекарственного препарата не требуется проведение полномасштабных клинических исследований. Клиническую безопасность воспроизведенных липосомальных лекарственных препаратов следует оценивать в процессе их обращения в соответствии с актами, входящими в правовое Евразийского экономического союза, включая Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87.
