

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

**ИЗМЕНЕНИЯ,
вносимые в Правила проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза**

1. Абзац второй пункта 4 дополнить предложением следующего содержания: «Разработка дизайна и проведение исследований, анализ данных сравнительной биодоступности для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов в лекарственных формах, предназначенных для оказания местного действия или местного применения проводится в соответствии с требованиями согласно приложениям № 11 – 13.».

2. В пункте 11:

а) в абзаце восьмом слова ««биологическая эквивалентность»,» исключить;

б) в абзаце двадцать четвертом слова «(необязательно в одинаковом количестве или лекарственной форме) или одинаковую соль или эфир» заменить словами «необязательно в одинаковом количестве, или лекарственной форме, либо в виде той же соли или того же эфира»;

в) после абзаца двадцать второго дополнить абзацем следующего содержания:

«сокращенное досье – регистрационное досье лекарственного препарата объем фармацевтической разработки которого не предусматривает проведения полных токсикологических и клинических исследований и включения их результатов в модули 4 и 5».

3. Последнее предложение абзаца второго пункта 33 изложить в следующей редакции: «Если такие сведения в общей характеристике лекарственного препарата референтного лекарственного препарата отсутствуют, рекомендуется, чтобы субъекты исследования начали прием пищи за 30 минут до приема лекарственного препарата и завершили его в течение 30 минут.».

4. В приложении № 1 к Правилам:

а) первое предложение абзаца первого раздела IV после слов «лекарственный препарат» дополнить словами «в момент применения»;

б) первое предложение абзаца первого раздела VII после слов «лекарственный препарат» дополнить словами «применяется в виде водного раствора».

5. Дополнить приложениями № 11 – 13 следующего содержания:

«Приложение № 11
к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ

к проведению клинических исследований лекарственных препаратов содержащих известное действующее вещество (вещества) в лекарственных формах, оказывающих местное действие

I. Общие положения

1. Настоящие Требования регламентируют клиническое изучение лекарственных препаратов, содержащих известное действующее вещество (вещества) в лекарственных формах, оказывающих местное действие (далее – препараты местного действия) и представление результатов этого изучения в модулях 2.5, 2.7 и 5 регистрационного досье. Дополнительные аспекты изучения таких лекарственных препаратов также приведены в приложениях № 12 и 13 к настоящим Правилам.

2. Настоящее Требования детализируют объем исследований препаратов местного действия, с учетом Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, и, если применимо для вида лекарственного препарата – Руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных

препаратов, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202.

3. Препараты местного действия применяются с целью оказания локального эффекта, например:

дерматологические лекарственные препараты (такие как, кремы, мази);

лекарственные препараты для ингаляций в лекарственной форме порошок или аэрозоль;

глазные капли и ушные капли;

назальные лекарственные препараты;

перорально, вагинально или ректально применяемые лекарственные препараты, с местным действием.

Системное действие, если такое имеется, рассматривается для этих групп лекарственных препаратов как нежелательное действие.

4. В случае изменения технологии, состава (например, при изменении физико-химических свойств лекарственного препарата, изменении вспомогательных веществ) или лекарственной формы препаратов местного действия может меняться их безопасность и (или) эффективность, и степень проникновения действующего вещества в системную циркуляцию. Кроме того при нанесении на кожу или слизистые оболочки сам носитель действующего вещества (формообразующий компонент лекарственной формы, представляющий собой композицию вспомогательных веществ) может оказывать влияние на патогенез заболевания.

5. В случае если невозможно оценить биодоступность лекарственного препарата с использованием фармакокинетических,

фармакодинамических конечных точек или конечных точек *in vitro*, такой лекарственный препарат не допускается рассматривать в качестве воспроизведенного лекарственного препарата. В то же время объем фармацевтической разработки таких лекарственных препаратов соответствует сокращенному досье препаратов местного действия. В отношении таких препаратов местного действия при подаче заявления на регистрацию следует указывать их отнесение к типу гибридных лекарственных препаратов.

Для препаратов местного действия отсутствие данных о доклиническом и клиническом изучении, указанных в абзаце первом настоящего пункта, необходимо обосновать в разделах 2.4 и 2.5 модуля 2 регистрационного досье.

6. При внесении значимых изменений II типа необходимо обеспечить доказательство терапевтической эквивалентности по отношению к оригинальному (референтному) лекарственному препарату (далее – препарат сравнения). Выбор исследований и отсутствие данных должно быть обосновано заявителем в разделе 2.5 (и если применимо в разделе 2.4) модуля 2 регистрационного досье.

7. Выбор объема представляемых данных об исследованиях препаратов местного действия в зависимости от вида заявления на регистрацию и степени отличия от препарата сравнения в общем случае показан в таблице.

Требования к объему представляемых данных
в регистрационном досье препаратов местного действия

Вид заявления на регистрацию	Объем предоставляемых данных об исследованиях в регистрационном досье
I. Заявление на регистрацию препаратов местного действия с известным действующим веществом, ранее не применявшимся местно	полное регистрационное досье или соответствующие связующие исследования в модуле 5 регистрационного досье
II. Заявление на регистрацию с предоставлением сокращенного досье и указанием одного из следующих видов различий между исследуемым гибридным лекарственным препаратом и препаратом сравнения ^{1,2}	
а) другое показание к применению	клинические исследования эффективности и безопасности по данному показанию
б) другой режим дозирования	клинические исследования безопасности и эффективности по данному режиму дозирования. В рамках исследований необходимо обосновать целесообразность разработки нового режима дозирования и достаточность предлагаемого объема исследований исходя из полученных результатов
в) другая дозировка, но обычный режим дозирования	если это принципиально возможно, фармакодинамические исследования или исследования локальной доступности; либо исследования <i>in vitro</i> (например, для глазных капель) или обоснование об отсутствии необходимости исследований в случае незначительных различий дозировок. Необходимо представить подтверждение

Вид заявления на регистрацию	Объем предоставляемых данных об исследованиях в регистрационном досье
	<p>безопасность иной дозировки. В рамках исследований необходимо обосновать целесообразность разработки новой дозировки и достаточность предлагаемого объема исследований исходя из полученных результатов</p>
<p>г) другая лекарственная форма (например, замена крема мазью; замена аэрозоля порошком для ингаляций)</p>	<p>клинические исследования, для подтверждения безопасности и эффективности и (или), если это принципиально возможно, фармакодинамические исследования; если необходимо, исследования абсорбции, проникновения и местной переносимости. В рамках исследований необходимо обосновать целесообразность разработки новой лекарственной формы и достаточность предлагаемого объема исследований исходя из полученных результатов</p>
<p>д) воспроизведенные (гибридные) лекарственные препараты (в случае потенциально значимых изменений вспомогательных веществ и (или) технологии производства по сравнению с препаратом сравнения)</p>	<p>подтверждение терапевтической эквивалентности препарату сравнения. Если это принципиально возможно, фармакодинамические исследования или исследования локальной доступности; либо исследования <i>in vitro</i> (например, глазные капли) или обоснование об отсутствии необходимости исследований в случае незначительных различий состава вспомогательных веществ и способа производства. Необходимо представить подтверждения безопасности лекарственного препарата.</p>

III. Заявления о внесении значимых изменений II типа в регистрационное досье

Вид заявления на регистрацию	Объем предоставляемых данных об исследованиях в регистрационном досье
препаратов местного действия ^{2,3}	
а) изменение свойств действующего вещества (без изменения его молекулярной структуры), отраженное в характеристике его физических свойств	если это принципиально возможно, фармакодинамические исследования или исследования локальной доступности; либо исследования <i>in vitro</i> . В ином случае – клинические исследования терапевтической эквивалентности. Необходимо представить подтверждения безопасности лекарственного препарата.
б) изменение вспомогательных веществ	если это принципиально возможно, фармакодинамические исследования или исследования локальной доступности; либо исследования <i>in vitro</i> . В ином случае клинические исследования терапевтической эквивалентности. Необходимо представить подтверждения безопасности лекарственного препарата.
в) изменение пути введения и (или) нанесения лекарственного препарата с учетом устройств для доставки или нанесения (например, ингалятор)	Если это принципиально возможно, фармакодинамические исследования или исследования локальной доступности, либо исследования <i>in vitro</i> . В противном ином случае клинические исследования терапевтической эквивалентности. Необходимо представить подтверждения безопасности лекарственного препарата.

¹ В случае внесения изменений указанных в пунктах «а» – «в» раздела II таблицы возможно часть исследований представить путем ссылки на первоначально одобренное регистрационное досье, вместе с тем необходимо представить результаты собственных соответствующих исследований.

² В случае внесения изменений указанных в пунктах «а» – «в» раздела III таблицы, а также для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов изменений, указанных в пунктах «д» раздела II таблицы, необходимо подтвердить терапевтическую эквивалентность с препаратом сравнения с использованием валидированных моделей. Допускается не представлять экспериментальные данные в случаях, ограниченных незначительными изменениями, которые не расцениваются в качестве существенных с точки зрения

безопасности и эффективности лекарственного препарата, отсутствие данных необходимо обосновать в разделе 2.5 модуля (и, если применимо, в разделе 2.4) модуля 2 регистрационного досье). Если заявителем не представлено каких-либо обоснований необходимо проведение клинических исследований.

³ Четкое разграничение между категориями заявлений, указанными в таблице в ряде случаев затруднительно определить. В отношении дерматологических препаратов местного действия добавление вспомогательных веществ (например, для усилителя проникновения действующего вещества) подходит под пункт «б» раздела III таблицы и требует проведения расширенных исследований (как для изменений в рамках пункта «г» раздела II).

В отношении всех изменений, описанных в таблице, соответствующие разделы регистрационного досье должны содержать анализ выбора программы исследований или достаточное обоснование их отсутствия.

II. Заявление на регистрацию препаратов местного действия с известным действующим веществом, ранее не применявшимся местно

8. Для формирования модуля 5 регистрационного досье, в зависимости от лекарственного препарата, требуется либо предоставление полного регистрационного досье, либо представление данных соответствующих связующих исследований в указанном модуле регистрационного досье. Результаты связующих исследований могут использоваться в тех случаях, когда действующее вещество зарегистрировано в составе лекарственных препаратов с другими путями введения. Необходимо обосновать возможность использования связующих исследований вместо реализации полной программы клинической разработки.

III. Заявления на регистрацию с предоставлением сокращенного досье

1. Обоснование вида заявления на регистрацию

9. Для препаратов местного действия необходимо подтвердить, что лекарственный препарат (воспроизведенный или гибридный) терапевтически эквивалентен препарату сравнения.

10. Для подтверждения терапевтической эквивалентности необходимо проведение клинических исследований, особенно для дерматологических препаратов местного действия (за исключением лекарственных препаратов, специально охарактеризованных в разделе X приложения № 1 к настоящим Правилам). Заявитель вправе использовать указанные в приложении № 13 к настоящим Правилам модели исследований или разработать альтернативные модели исследований. Для этой цели, в зависимости от ситуации, допускается проводить:

- фармакодинамические исследования с участием человека;
- исследования локальной биодоступности с участием человека;
- исследования на животных (если применимо);
- исследования *in vitro* (если применимо).

Все модели (методики проведения) указанных исследований должны быть валидированы. Кроме того, необходимо изучить вопросы безопасности и местной переносимости исследуемых препаратов местного действия.

11. При разработке альтернативных моделей исследований допускается использование моделей, приведенных в препарат-специфичных указаниях государств региона ИСН для таких же или аналогичных действующих веществ и лекарственных форм препаратов местного действия. Разработку альтернативных моделей и использованные для нее препарат-специфичные указания, а также данные по безопасности и местной переносимости исследуемых препаратов местного действия необходимо обосновать в разделе 2.5 модуля 2 регистрационного досье.

2. Представление данных об эффективности (эквивалентности) препаратов местного действия

Клинические исследования

12. Критерии приемлемости «границ эквивалентности» должны быть определены заранее, необходимое для исследования количество пациентов должно быть оценено в протоколе клинического исследования до начала исследования с использованием соответствующих статистических подходов. Выбор границ эквивалентности для исследуемого препарата местного действия по отношению к препарату сравнения, зависит от действующего вещества и используемых параметров оценки эквивалентности и должен быть обоснован заявителем. Указание в отчете о проведенном исследовании «стандартных границ эквивалентности» также требует обоснования для данной группы изучаемых препаратов местного действия.

13. Кроме того, подтверждение терапевтической эквивалентности исключительно на основании факта отличия в действии изучаемых препаратов местного действия от плацебо недостаточно. В зависимости от ожидаемого ответа на плацебо и необходимости наличия группы «отрицательного» контроля требуется проведение исследования в 3 группах добровольцев, позволяющие сравнить действие плацебо, исследуемого препарата местного действия и препарата сравнения. Проведение исследований на 2 группах добровольцев допускается исключительно в случаях, если это обосновано применяемыми принципами биостатистического анализа. Выбор дизайна исследования также должен быть обоснован заявителем в протоколе клинического исследования и в отчете по результатам исследования.

Другие модели доказательства эквивалентности

14. Если вместо клинических исследований выбрана другая модель доказательства эквивалентности, то для подтверждения терапевтической эквивалентности, необходимо показать и обосновать релевантность модели (модель должна быть валидирована), в том числе, необходимо подтвердить ее применимость в отношении указываемого при регистрации режима и способа применения лекарственного препарата. Для большинства разработанных моделей альтернативных клиническим исследованиям валидация отсутствует.

15. Для лекарственных препаратов местного действия фармакокинетическая биоэквивалентность не во всех случаях является оптимальным методом для подтверждения терапевтической эквивалентности (к числу исключений также относятся кортикостероидные лекарственные препараты, рассматриваемые в приложении № 9 к настоящим Правилам), поскольку плазменные концентрации не показательны для оценки местной эффективности, но ее допускается использовать для оценки безопасности лекарственного препарата.

3. Представление данных о безопасности препаратов местного действия

16. Безопасность и местную переносимость препаратов местного действия допускается обосновать путем представления информации о свойствах действующего вещества и выборе известных вспомогательных компонентов. В отдельных случаях требуется проведение дополнительных исследований лекарственного препарата как целостного продукта (смесь

действующего вещества и всех вспомогательных веществ) на животных, а также дополнительных исследований с участием человека.

17. Если заявитель на регистрацию исходит из предположения о том, что в исследуемом препарате местного действия количество активного вещества, достигающее системного кровотока и (или) места оказания фармакологического действия выше, чем в препарате сравнения и это предположение подтверждено, следует представить соответствующие токсикологические данные и данные о безопасности препарата местного действия, полученные в рамках исследований с участием человека. Отказ от представления таких данных должен быть обоснован в разделе 2.5 (и если применимо в разделе 2.4) модуля 2 регистрационного досье.

18. В случае если используются вспомогательные вещества, впервые применяемые в составе препаратов местного действия, необходимо представить соответствующие токсикологические, фармакологические данные и данные о безопасности этих препаратов, полученные в рамках исследований с участием человека, для подтверждения, того что данное вспомогательное вещество действительно неактивно и безопасно, а также не имеется нежелательного характера взаимодействия этого вспомогательного вещества с действующим веществом лекарственного препарата.

19. Программу исследований и данные о безопасности препаратов местного действия необходимо рассмотреть в разделе 2.5 (и если применимо в разделе 2.4) модуля 2 регистрационного досье, а также обосновать выбор представляемых данных или отказ от представления этих данных. При оценке риска нового лекарственного препарата необходимо учитывать тот факт, что сам патологический процесс может

влиять на абсорбцию действующего вещества препарата местного действия или его проникновения в системный кровоток, и тем самым требовать представления данных о безопасности полученных с участием пациентов.

4. Другие сведения о препарате местного действия, представляемые в регистрационном досье

20. Если в отношении препарата местного действия с новым составом заявляются при регистрации новые свойства, их необходимо обосновать соответствующими данными в регистрационном досье.

IV. Заявления о внесении значимых изменений II типа в регистрационное досье препаратов местного действия

21. В случае изменения характеристик лекарственного препарата (производственной рецептуры, состава, способа производства или модификации лекарственной формы), не требующего подачи нового заявления на регистрацию с возможностью предоставления сокращенного регистрационного досье (изменение не требующее расширения регистрации), но которое можно рассматривать в качестве значимого изменения II типа, следует представить результаты оценки терапевтической эквивалентности этого препарата, включая его местную переносимость, если обосновано. Если заявителем не обосновано иное требуется представление данных, перечисленных в разделе III настоящего приложения. Представление таких данных не требуется в случае классификации изменений как незначимых изменений. Значимость изменений необходимо обосновать в разделе 2.5 (и, если применимо в разделе 2.4) модуля 2 регистрационного досье.

к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к проведению исследований для подтверждения
терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов
в лекарственных формах, оказывающих местное действие
в желудочно-кишечном тракте

I. Общие положения

1. Настоящие Требования применяются в отношении лекарственных препаратов в лекарственных формах, оказывающих местное действие определенном участке (участках) желудочно-кишечного тракта (от полости рта до прямой кишки) (далее – желудочно-кишечные препараты) и для которых любое системное действие рассматривается как нежелательная реакция.

2. Настоящие Требования определяют особенности проведения необходимых исследований биоэквивалентности *in vivo* и исследований эквивалентности *in vitro* для подтверждения терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, а также включают в себя условия, при соблюдении которых не требуется предоставление собственных клинических данных.

3. В соответствии с приложением № 1 к настоящим Правилам необходимо проведение клинических исследований биоэквивалентности

для данной группы лекарственных препаратов, однако допускается также использовать готовые или разрабатывать иные экспериментальные модели исследований по доказательству эквивалентности. В зависимости от ситуации можно рассматривать фармакодинамические исследования, исследования локальной доступности с участием человека и там, где обосновано, исследования на животных или исследования *in vitro* при условии, что соответствующие методы или модели исследований в достаточной степени надежны.

4. По сравнению с клиническими и фармакодинамическими конечными точками в клинических исследованиях использование альтернативных моделей (включая методы *in vitro* и *in vivo*) способно обеспечить более высокую чувствительность в отношении обнаружения различий между лекарственными препаратами, содержащими одинаковые действующие вещества. Опыт отдельного или комбинированного применения некоторых из этих альтернативных моделей свидетельствует, что возможно напрямую или косвенно сравнить локальные концентрации действующих веществ.

5. Терапевтическую эквивалентность желудочно-кишечного препарата допускается доказывать используя альтернативные модели при условии, что эти модели подтвердили способность правильно отражать высвобождение и локальную доступность компонентов исследуемого желудочно-кишечного препарата *in vivo*. Аналогичность высвобождения и локальной доступности действующих веществ являются основными факторами, определяющими сходный клинический ответ на препараты для местного применения. В случаях, когда исследования *in vitro* или

фармакокинетические исследования позволяют оценить эти факторы клинические исследования допускается не проводить.

6. Вид исследований, проведение которых необходимо для подтверждения эквивалентности, определяется на основании тщательного анализа характеристик лекарственного препарата, механизма его действия, патогенеза заболевания, валидности любых исследований *in vitro* или *in vivo*, влияний вспомогательных веществ и различий в системах доставки действующего вещества. Отсутствие клинических исследований необходимо обосновать.

II. Сфера применения

7. В настоящих Требованиях приводится описание выбора исследований эквивалентности *in vitro* и фармакокинетических исследований биоэквивалентности *in vivo* в качестве подходящих моделей для подтверждения терапевтической эквивалентности желудочно-кишечных препаратов с немедленным или модифицированным высвобождением, содержащих одно и то же действующее вещество. Выбор исследований необходимо обосновать в регистрационном досье, учитывая все важные характеристики, оказывающие влияние на высвобождение *in vivo* и локальную доступность действующего вещества желудочно-кишечного препарата.

8. Дизайн фармакодинамических исследований и клинических исследований терапевтической эквивалентности зависит от особенностей заболеваний для лечения которых применяются желудочно-кишечные препараты. При планировании и проведении исследований отдельных групп и разновидностей лекарственных препаратов необходимо учитывать

положения иных актов органов Союза регламентирующих проведение исследований лекарственных препаратов.

9. Положения настоящих Требований применяются к лекарственным препаратам, содержащим действующие вещества, являющиеся низкомолекулярными соединениями, полученными путем химического синтеза. Порядок оценки эквивалентности биоаналогичных лекарственных препаратов установлен в Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

10. Положения настоящих Требований применяются к заявлениям на регистрацию следующих видов лекарственных препаратов:

оригинальных лекарственных препаратов (полные заявления, в соответствии с разделом I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы);

воспроизведенных лекарственных препаратов (в соответствии с подразделом 6 раздела II приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы);

гибридных лекарственных препаратов (в соответствии с подразделом 7 раздела II приложения № 1 и приложения № 11 к Правилам регистрации и экспертизы);

лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением (в соответствии с подразделом 8 раздела II приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы);

комбинированных лекарственных препаратов (фиксированная комбинация доз) (в соответствии с подразделом 9 раздела II приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы).

Положения настоящих Требований также применяются к изменениям условий регистрации (в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы).

11. Исследуемые желудочно-кишечные препараты, должны производиться в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77, с предоставлением соответствующего документального подтверждения в регистрационном досье.

12. Заявитель вправе обратиться за научной или предрегистрационной консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы в уполномоченные органы государств-членов, в том числе в отношении программы и видов исследований лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом.

III. Виды желудочно-кишечных препаратов

13. Желудочно-кишечные препараты классифицируются:

а) в соответствии с местом их действия:

препараты оказывающие действие во рту и (или) гортани и глотке (например, местноанестезирующие средства или анальгетики локального действия);

препараты оказывающие действие в пищеводе и (или) желудке (например, антациды);

препараты оказывающие действие в проксимальных или дистальных отделах тонкой кишки, в толстой кишке или в прямой кишке (например, противовоспалительные или спазмолитические препараты);

б) в соответствии с расположением молекулярной мишени действия:

препараты оказывающие действие на внутриклеточную мишень;

препараты оказывающие действие в просвете желудочно-кишечного тракта или на поверхности клеточной мембраны слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта;

препараты оказывающие действие на несколько видов молекулярных мишеней расположенных внутриклеточно и внеклеточно;

в) в соответствии с их механизмом действия:

хелатирующие соединения в пищеварительных соках или желудочно-кишечной среде и связывающиеся с мишенями в просвете желудочно-кишечного тракта (например, фосфат или желчь);

препараты заместительной терапии доставляющие в желудочно-кишечный тракт эндогенные соединения (например, желчные кислоты);

изменяющие физико-химические условия в желудочно-кишечном тракте (например, антациды);

оказывающие физические эффекты (например, осмотические слабительные и объемобразующие слабительные);

связывающиеся с рецепторами или мишенями в клетках слизистой оболочки кишечника (например, кортикостероиды, 5-аминосалициловая кислота);

г) в соответствии с биофармацевтическими и фармакокинетическими свойствами:

абсорбируемые препараты;

неабсорбируемые препараты;

д) в соответствии с лекарственной формой:

препараты в лекарственных формах с немедленным высвобождением;

препараты в форме растворов;

препараты в жидких лекарственных формах не являющихся растворами;

препараты в лекарственных формах с модифицированным высвобождением;

е) в соответствии с состоянием действующего вещества в лекарственной форме:

действующее вещество растворяется в жидкой лекарственной форме (например, раствор, эликсир);

действующее вещество не растворяется в жидкой или мягкой лекарственной форме (например, гель или суспензия);

действующее вещество растворяется в твердой лекарственной форме (например, таблетка);

действующее вещество не растворяется в твердой лекарственной форме (например, таблетка).

IV. Общие требования к подтверждению эквивалентности желудочно-кишечных препаратов

14. Общая оценка эквивалентности желудочно-кишечных препаратов проводится либо в рамках экспертизы регистрационного досье при рассмотрении заявления на регистрацию с предоставлением сокращенного регистрационного досье, либо в рамках экспертизы регистрационного

досье при рассмотрении заявления о внесении изменений в ранее зарегистрированный лекарственный препарат. В этих случаях терапевтическая эквивалентность предполагает наличие эквивалентности по безопасности и эффективности желудочно-кишечных препаратов. Для подтверждения терапевтической эквивалентности требуется проведение клинических исследований с клиническими конечными точками, однако можно использовать альтернативные подходы, при условии, что они имеют четкое обоснование и соответствующие характеристики, принимая во внимание необходимость оценки проникновения, высвобождения и растворения *in vivo*. Исследования *in vitro* или модель (модели) должны оценивать особые характеристики лекарственной формы, подтверждающей эквивалентность. Необходимо предоставить всестороннее и четкое обоснование выбранного метода (методов) исследования или модели (моделей). Результаты исследований должны быть надежными, воспроизводимыми, а метод чувствительным и специфичным для заявленных целей.

15. При предоставлении результатов исследований на моделях альтернативных моделям клинических и фармакодинамических конечных точек заявителю необходимо представить доказательства того, что модель корректно отражает высвобождение *in vivo* действующего вещества и его доступность в местах действия. Для этого заявителю необходимо используя собственные экспериментальные или научные медицинские данные представить обоснование релевантности модели в отношении терапевтического эффекта и не меньшей чувствительности модели для обнаружения различий между лекарственными препаратами по сравнению с моделями клинических и (или) фармакодинамических конечных точек.

16. Необходимо установить чувствительность фармакокинетических конечных точек или методов *in vitro* при введении разных доз оригинального (референтного) лекарственного препарата (далее – препарат сравнения) (например, с помощью научных медицинских данных или данных пилотного исследования).

17. Для подтверждения эквивалентности желудочно-кишечных препаратов необходимо использовать следующие данные в порядке возрастания предпочтительности их выбора:

исключительно данные фармацевтического качества;

данные фармацевтического качества и данные, полученные на модели *in vitro*;

данные фармацевтического качества и фармакокинетические данные *in vivo*;

данные одновременно фармацевтического качества, и модели *in vitro*, и фармакокинетические данные *in vivo*.

18. Выбранный подход подлежит детальному обоснованию с оценкой всех существенных параметров, отражающих особенности процессов реализации действия лекарственного препарата *in vivo* у пациентов. Чтобы использовать указанные альтернативные методы, необходимо принимать во внимание, что, помимо способа введения, качество лекарственного препарата (например, оцениваемое по критичным показателям) является обязательным компонентом данных. Например, требование подтверждения фармакокинетической биоэквивалентности *in vivo* допускается исключать, если исследуемый и лекарственный препарат и препарат сравнения являются растворами, и имеют сопоставимые

характеристики качества и одинаковый путь введения при аналогичном качественном и количественном составе.

19. Для оценки системной безопасности, если существует риск резкого возрастания серьезного нежелательного воздействия при умеренных различиях между препаратами, следует предоставить данные о степени абсорбции, даже если с помощью фармакодинамического подхода доказана терапевтическая эквивалентность.

20. В отдельных, специально обоснованных в регистрационном досье заявителем случаях результаты клинических исследований фармакокинетической биоэквивалентности подтверждают терапевтическую эквивалентность исследуемых лекарственных препаратов (например, для лекарственных препаратов преимущественно абсорбируемых из места их действия). В таких случаях допускается применять обычные критерии подтверждения биоэквивалентности.

21. Необходимо изучить местную безопасность и переносимость исследуемых лекарственных препаратов. В составе исследуемых лекарственных препаратов необходимо использовать те же вспомогательные вещества и в тех же количествах, что и в препаратах сравнения. При наличии различия во вспомогательных веществах, (как известных, так и неизвестных), следует провести дополнительные сравнительные исследования переносимости.

22. Перечень моделей *in vitro*, приведенный в настоящих Требованиях, не является исчерпывающим, поэтому допускается применение других моделей, если их применение обосновано заявителем в регистрационном досье с учетом всех особенностей фармакологического

действия лекарственного препарата *in vivo*, существенных для его проникновения, высвобождения и растворения.

23. Допускается применять методы гамма-сцинтиграфии и другие методы визуализации для оценки дезинтеграции лекарственного препарата *in vivo* и распределения его по желудочно-кишечному тракту. Такие методы допускается использовать, если отсутствует стадия растворения *in vivo* лекарственного препарата. Методы визуализации следует использовать в комбинации с фармакокинетической оценкой образцов, чтобы описать распределение изучаемого соединения в желудочно-кишечном тракте и соотнести с системной экспозицией (путем оценки частичных площадей под кривыми) при определенной локализации препарата в желудочно-кишечном тракте.

V. Специальные требования к подтверждению эквивалентности отдельных групп желудочно-кишечных препаратов

1. Лекарственные препараты, оказывающие местное действие в полости рта и (или) гортани и глотке

24. Для местного действия лекарственных препаратов в полости рта и (или) гортани и глотке применяются различные лекарственные формы (например, растворы, суспензии, эликсиры, порошки, таблетки, пастилки, гели, защечные спреи и т. д.). Для подобных лекарственных препаратов применяются древо решений приведенное на рисунке 1, а также принципы подтверждения эквивалентности, приведенные в настоящем разделе дополнительно к разделу IV настоящего приложения.

Лекарственный препарат в форме раствора

25. Если исследуемый лекарственный препарат является раствором или переводится в форму раствора непосредственно к моменту введения и содержит действующее вещество в той же концентрации, что и препарат сравнения в форме раствора, исследования, обосновывающие биоэквивалентную эффективность и безопасность, допускается не проводить. Однако следует учитывать необходимость детального анализа состава вспомогательных веществ, поскольку вспомогательные вещества могут влиять на время, в течение которого лекарственный препарат удерживается в соответствующей части верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, вкусовая привлекательность, поверхностное натяжение раствора, его вязкость и т. д.), растворимость *in vivo* (например, соразтворители) или стабильность *in vivo* действующего вещества. При наличии различий во вспомогательных веществах, необходимо провести исследование эквивалентности, если только различия в качественном и (или) количественном составе таких вспомогательных веществ нельзя полностью обосновать с помощью других данных, с учетом требований приложений № 1 и 4 к настоящим Правилам.

26. В тех случаях, когда исследуемый лекарственный препарат является пероральным раствором, который заявляется на регистрацию как эквивалентный иной пероральной лекарственной форме с немедленным высвобождением, необходимо проведение исследования терапевтической эквивалентности.

Лекарственный препарат в лекарственной форме
не являющийся раствором

27. Если исследуемый лекарственный препарат не является раствором (например, представляет собой твердую лекарственную форму), подтверждение эквивалентной локальной доступности в месте действия на основе фармакокинетических параметров C_{\max} и AUC для кривой зависимости «концентрация в слюне – время» можно рассматривать в качестве суррогатного показателя терапевтической эквивалентности. Исследования локальной доступности в данном случае выполнимы, поскольку возможно прямое взятие образцов в месте действия (то есть забор слюны). В связи с этим сравнительное исследование доступности *in vivo* со взятием образцов слюны является вариантом выбора несмотря на очевидную вариабельность результатов. В соответствии со стандартными принятыми методами оценки биоэквивалентности необходимо сравнить фармакокинетические параметры C_{\max} , AUC и C_{\max} (T_{\max}). Вывод об эквивалентности можно сделать, если 90 %-ный доверительный интервал отношения геометрических средних для каждого параметра находится в границах 80,00 – 125,00 %.

28. В тех случаях, когда действующее вещество в связи с высокой растворимостью высвобождается из лекарственной формы в виде раствора, а не в виде суспензии, можно косвенно оценить локальную доступность или высвобожденное количество при помощи измерения в определенные временные точки количества вещества, остающегося в лекарственной форме, в исследовании *in vivo*. Кроме того, в тех случаях, когда обосновано, что действующее вещество гомогенно диспергировано в лекарственной форме, количество, остающееся в лекарственной форме,

можно оценить по массе. Вывод об эквивалентности можно сделать по тем же принципам, что используются для тестов на растворение *in vitro* в соответствии с приложением № 5 к настоящим Правилам. Сходство профилей растворения необходимо оценивать, основываясь на диапазоне приемлемости, равном $\pm 10\%$, при значении фактора подобия $f_2 \geq 50$.

29. В тех случаях, когда локальная концентрация в месте действия (например, концентрации в слюне) не измеряется напрямую, необходимо критически проанализировать состав вспомогательных веществ, чтобы удостовериться, что различия во вспомогательных веществах не влияют на локальное время удержания (например, вкусовая привлекательность, поверхностное натяжение, вязкость и т. д.), растворимость *in vivo* (например, влияние соразтворителей) и (или) стабильность действующего вещества *in vivo*.

30. Во многих случаях плазменные концентрации невозможно напрямую использовать в качестве суррогатного показателя терапевтической эквивалентности, поскольку в этих случаях необходимо различить плазменные концентрации, получаемые после локальной абсорбции в местах действия в верхнем отделе пищеварительного тракта (например, во рту), и концентрации вследствие абсорбции в других частях желудочно-кишечного тракта (например, в кишечнике). Только если можно обеспечить оценку с исключением адсорбции в других частях желудочно-кишечного тракта (например, за счет использования активированного угля), плазменные концентрации можно рассматривать в качестве концентраций в местах действия. Вместе с тем необходимо убедиться, что активированный уголь способен блокировать абсорбцию из кишечника до не значимых концентраций по сравнению с системными, достигаемыми за

счет абсорбции из мест действия. В таких случаях требуется исследование биоэквивалентности без блокады желудочно-кишечной абсорбции, чтобы оценить системную безопасность.

31. Стандартная методология сравнительного растворения *in vitro* не считается показательной для оценки растворения *in vivo* лекарственного препарата в полости рта и (или) гортани и глотке.



Рис. 1. Древо решений для лекарственных препаратов, оказывающих местное действие в полости рта и (или) гортани и глотке

2. Лекарственные препараты, оказывающие местное действие в пищеводе или желудке

Лекарственный препарат в форме раствора

32. Для данной группы лекарственных препаратов применяются требования, аналогичные изложенным в пунктах 24 – 31 настоящих Требований. Особое внимание следует уделить количеству и виду вспомогательных веществ, способных влиять на опорожнение желудка (для лекарственных препаратов, действующих в желудке) или на время удержания в пищеводе (например, вязкость, поверхностное натяжение и т. д.), абсорбцию (например, рН), растворимость *in vivo* (например, наличие соразтворителей) или стабильность *in vivo* действующего вещества (например, рН). Для подобных лекарственных препаратов и лекарственных препаратов в лекарственной форме, не являющейся раствором, применяются древо решений приведенное на рисунке 2, а также требования приложений № 1 и 4 к настоящим Правилам и классификация действующего вещества по биофармацевтической классификационной системе (БКС).

Лекарственный препарат в лекарственной форме не являющейся раствором

33. Для лекарственных препаратов антацидов методики *in vitro*, основанные на динамических и статических нейтрализующих исследованиях, являются суррогатными методами для подтверждения терапевтической эквивалентности. Для подтверждения подобия препарата сравнения и исследуемого лекарственного препарата допускается использовать несколько разных методов *in vitro*. Заявитель должен

обосновать выбранные динамические и статические нейтрализующие исследования вместе с параметрами, оцениваемыми *in vitro*, в особенности клиническую релевантность предлагаемых конечных точек. При применении стандартных методик оценки эквивалентности *in vitro* следует использовать стандартные (фармакопейные) приборы, а в случае использования новых методик оценки эквивалентности *in vitro*, такие методики должны быть надлежащим образом валидированы. Эквивалентность лекарственных препаратов *in vitro* необходимо оценивать с ± 10 %-ным диапазоном приемлемости, если заявителем в регистрационном досье не обосновано иное.

34. Если наблюдается значимая степень абсорбции и системной биодоступности действующего вещества, требуется проведение исследования биоэквивалентности, чтобы оценить системную безопасность, если не обосновано иное. Исследование биоэквивалентности для оценки системной безопасности допускается не проводить, если применим биовейвер, основанный на биофармацевтической системе классификации в соответствии с критериями, описанными в приложении № 4 к настоящим Правилам. Плазменные концентрации нельзя использовать в качестве суррогатного показателя эквивалентной эффективности в отношении лекарственных препаратов, оказывающих местное действие исключительно в желудке, поскольку невозможно обособленно выделить степень влияния абсорбции в кишечнике. Гипотетически два лекарственных препарата с разным высвобождением и растворением и, как следствие, разным временем контакта с местом действия, не превышающим времени удержания в желудке, могут проявлять схожий профиль «концентрация – время», поскольку

опорожнение желудка является скорость-лимитирующим фактором абсорбции. В связи с этим исследования фармакокинетической биоэквивалентности в этом случае не рассматриваются в качестве валидной методологии для подтверждения терапевтической эквивалентности.

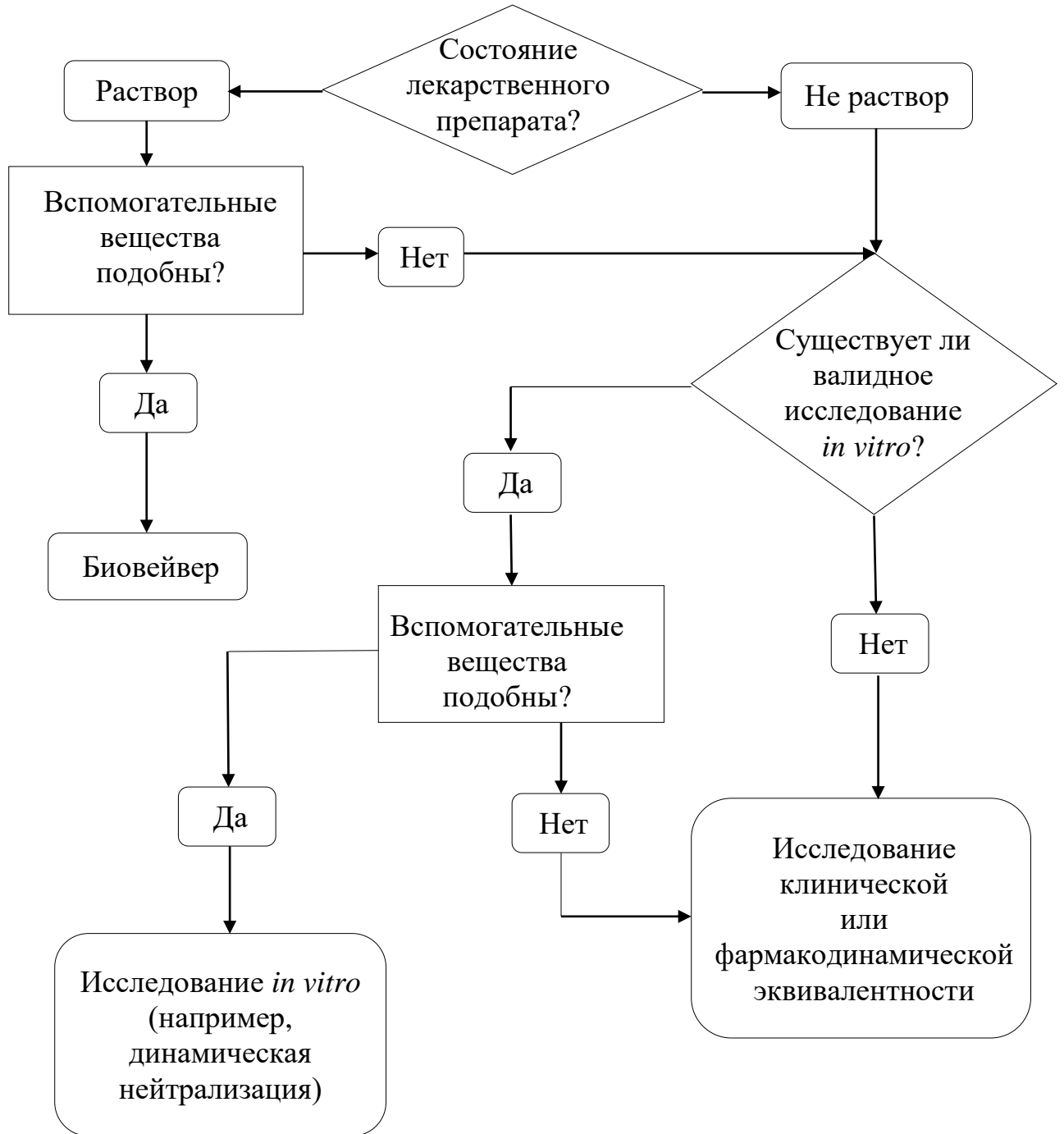


Рис. 2 Древо решений для лекарственных препаратов, оказывающих местное действие в желудке

3. Лекарственные препараты, оказывающие местное действие в кишечнике

Лекарственный препарат в форме раствора

35. Для данной группы лекарственных препаратов применяются требования, аналогичные изложенным в пунктах 32 – 34 настоящих Требований. Необходимо проанализировать количественный состав и вид вспомогательных веществ, способных влиять на желудочно-кишечный транзит (например, сорбитол, маннитол и т. д.), абсорбцию (например, поверхностно-активные вещества или вспомогательные вещества, способные повлиять на белки-переносчики), растворимость *in vivo* (например, наличие соразтворителей) и стабильность действующего вещества. Для подобных лекарственных препаратов и лекарственных препаратов в лекарственной форме, не являющейся раствором применяются древо решений приведенное на рисунке 3.

36. Если наблюдается некоторая степень системной биодоступности, можно использовать исследования биоэквивалентности, основанные на системной экспозиции, чтобы сравнить безопасность и эффективность исследуемого препарата и препарата сравнения.

Лекарственный препарат в лекарственной форме не являющейся раствором

37. В случае лекарственных препаратов с механизмом действия, основанным на связывании с компонентами желудочно-кишечной среды на протяжении всего кишечника (например, колестирамин, колестипол, кальция ацетат, севеламер), исследования *in vitro*, основанные на их

связывающей способности (например, исследования *in vitro* равновесного и динамического связывания) считаются приемлемыми суррогатными критериями оценки эффективности при условии, что различие по вспомогательным веществам не критично, а профили распадаемости и растворения в физиологическом диапазоне рН подобны. Сходным образом, для лекарственных препаратов с объемобразующим эффектом, подтверждение подобия с помощью исследований *in vitro* (например, набухание, вязкость) считается подтверждением терапевтической эквивалентности. Эквивалентность лекарственных препаратов *in vitro* необходимо оценивать с ± 10 %-ным диапазоном приемлемости, если не обосновано иное.

38. Для лекарственных препаратов с немедленным высвобождением, содержащих хорошо растворимое действующее вещество, возможен биоэквивалент, основанный на биофармацевтической системе классификации, с учетом критериев, приведенных в приложении № 4 к настоящим Правилам. Вместе с тем, в отношении лекарственных препаратов без системной биодоступности (например, класс III по биофармацевтической системе классификации) не обязательно должно быть продемонстрировано очень быстрое растворение. Достаточно продемонстрировать сходную скорость высвобождения.

39. Если условия, предъявляемые к биоэквиваленту, основанному на биофармацевтической системе классификации не выполняются и наблюдается некоторая степень системной биодоступности, в качестве суррогатного показателя эквивалентности по эффективности и системной безопасности можно использовать результат исследования биоэквивалентности, основанного на плазменных концентрациях, обычно

в состоянии после еды и натощак, поскольку место действия одновременно является и местом абсорбции для веществ, оказывающих эффект внутри слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В отношении лекарственных препаратов, действующих в просвете или на поверхности слизистой, результаты исследования биоэквивалентности, основанные на плазменных концентрациях, обычно в состоянии натощак и после еды, также можно использовать в качестве суррогатного показателя эквивалентности, если абсорбция не характеризуется порогом насыщения (что подтверждено, например, с помощью исследований пропорциональности доз). Если скорость и степень абсорбции действующего вещества сопоставимы, то ожидается его сопоставимое распределение в разных зонах кишечника. Если заявителем не обосновано иное, то исследования биоэквивалентности проводятся в состоянии натощак и после еды, даже в отношении лекарственных препаратов, прием которых осуществляется только в состоянии натощак, поскольку лекарственные препараты, оказывающие местное действие как правило, обладают низкой проникающей способностью и остаются в просвете кишечника длительное время. В связи с этим ожидается, что они будут взаимодействовать с пищей во время транзита по кишечнику.

40. В отношении лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, содержащих абсорбируемое и проявляющее системную биодоступность действующее вещество, результаты исследования биоэквивалентности, основанные на плазменных концентрациях, также можно использовать в качестве суррогатного показателя эквивалентности безопасности и эффективности, если системная абсорбция начинается в сходной зоне кишечника и кинетика абсорбции эквивалентна, поскольку

системная абсорбция происходит в месте высвобождения действующего вещества. Оценка частичных AUC может помочь отличить абсорбцию, обусловленную ранним высвобождением, от абсорбции вследствие высвобождения в местах действия, если:

а) абсорбция в терапевтических дозах не характеризуется порогом насыщения (что подтверждено, например, с помощью исследований пропорциональности доз для основных ФК-параметров);

б) исследуемый препарат и препарат сравнения имеют одинаковую лекарственную форму;

в) исследуемый препарат и препарат сравнения проявляют схожие профили растворения *in vitro* в батарее актуальных методик (не только в среде для контроля качества и буферах при рН 1,2; 4,5 и 6,8, но также в методах *in vitro*, имитирующих внутрипросветные условия рН, ионную буферную емкость, состав физиологического буфера, механические условия и время удержания в желудочно-кишечном тракте человека (например, испытания в поршневом цилиндре, имитирующем «средних» субъектов в исследовании натошак), а также спектр «пациент-специфичных» паттернов рН-условий и времени пассажа с непрерывным и прерывистым пассажем через тонкую кишку);

г) частичные экспозиции детально описаны и их соответствующие места абсорбции точно установлены.

41. Необходимо применять требования, установленные в приложении № 10 к настоящим Правилам. Необходимо подтвердить биоэквивалентность в исследованиях однократной дозы в состоянии натошак и после еды, а для лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением с существенной кумуляцией – в

исследовании с многократным дозированием. Частичные AUC (ранняя и поздняя частичные AUC, установленные с помощью заранее установленных, хорошо обоснованных точек отсечения) необходимо использовать в качестве первичной фармакокинетической конечной точки в обоих видах исследований однократной дозы, даже в случае существенной кумуляции, при которой требуется исследование с многократным дозированием. В определенных случаях может потребоваться сравнение концентраций лекарства в фекалиях.

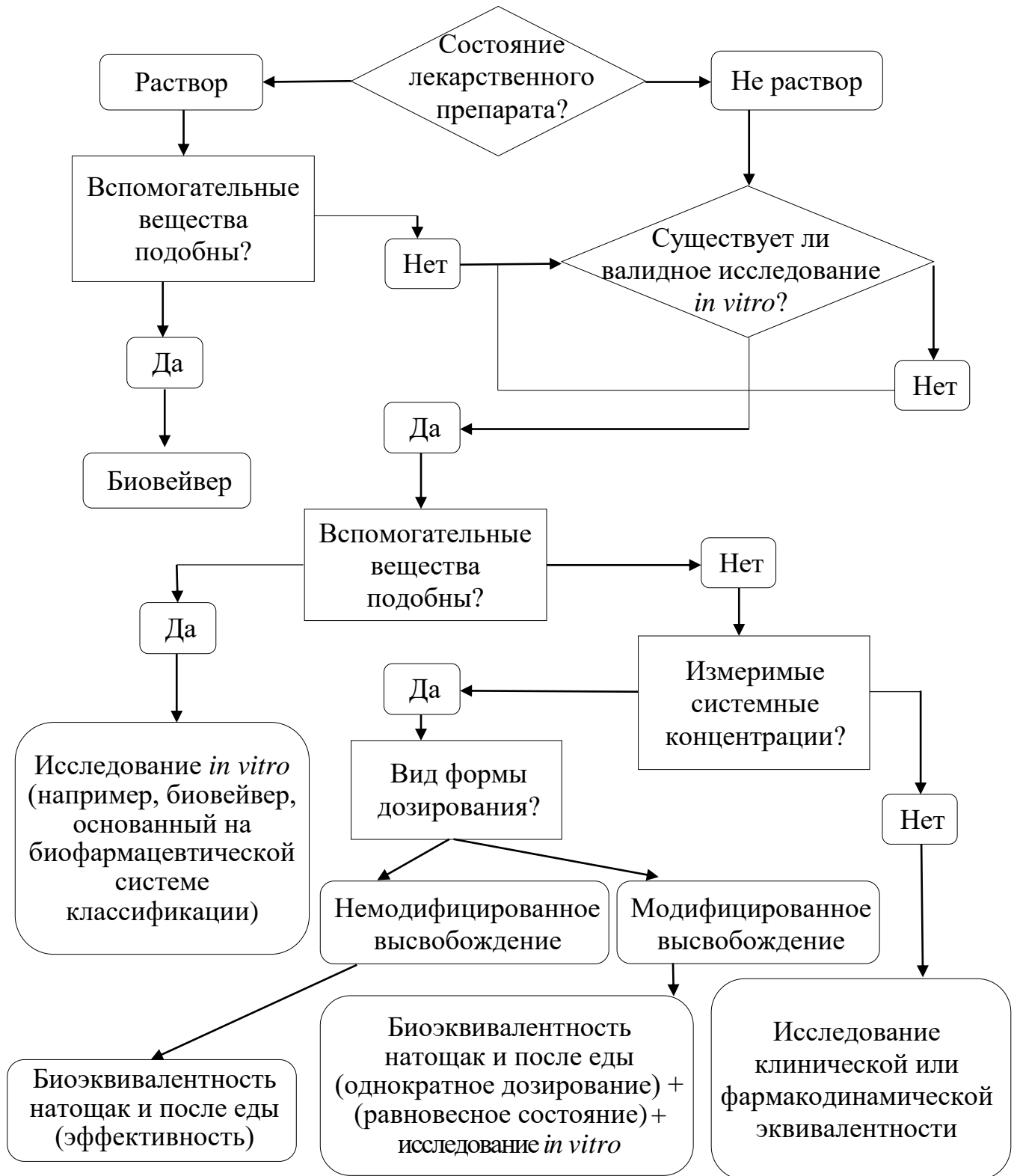


Рис. 3 Древо решений для лекарственных препаратов, оказывающих местное действие в кишечнике

4. Лекарственные препараты, оказывающие местное действие в прямой кишке

42. В целях оказания местного воздействия в просвете прямой кишки применяются разнообразные лекарственные формы лекарственных препаратов (например, клизмы в виде раствора или суспензии, суппозитории, гели, пены и т. д.). Требования, приведенные в разделе IV настоящих Требований, применяются ко всем указанным лекарственным формам лекарственных препаратов. Для подобных лекарственных препаратов применяется древо решений, приведенное на рисунке 4.

Лекарственный препарат в форме раствора

43. Для данной группы лекарственных препаратов применяются требования, аналогичные изложенным в пунктах 24 – 31 настоящих Требований. Необходимо проанализировать количественный состав и вид вспомогательных веществ лекарственной формы, способных влиять на местную переносимость, локальное время удержания (например, поверхностное натяжение, вязкость и т. д.), растворимость *in vivo* (например, наличие соразтворителей) или стабильность *in vivo* действующего вещества.

Лекарственный препарат в лекарственной форме, не являющейся раствором

44. Если исследуемый лекарственный препарат не является раствором (например, твердая лекарственная форма), подтверждение эквивалентного высвобождения действующего вещества и доступности в

местах действия можно рассматривать в качестве суррогатного подтверждения терапевтической эквивалентности.

45. В тех случаях, когда наблюдается системная биодоступность, требуется исследование фармакокинетической биоэквивалентности, чтобы оценить безопасность, если не обосновано иное. В подобных случаях также можно использовать плазменные концентрации в качестве суррогатного подтверждения эквивалентности по эффективности в случае лекарственных препаратов, действующих локально в прямой кишке и в толстой кишке (например, клизмы), если действующее вещество абсорбируется из мест действия. В этом случае плазменные концентрации отражают высвобождение и доступность действующего вещества вблизи места действия. Может потребоваться сравнение концентраций действующего вещества в фекалиях.

46. В любом случае необходимо критически проанализировать состав вспомогательных веществ, поскольку вспомогательные вещества могут влиять на переносимость, системную абсорбцию, локальное время удержания (например, поверхностное натяжение, вязкость и т. д.), растворимость *in vivo* (например, наличие соразтворителей) или стабильность действующего вещества *in vivo*. Необходимо провести исследование эквивалентности, если только различия в количествах указанных вспомогательных веществ нельзя полноценно обосновать ссылкой на другие данные.

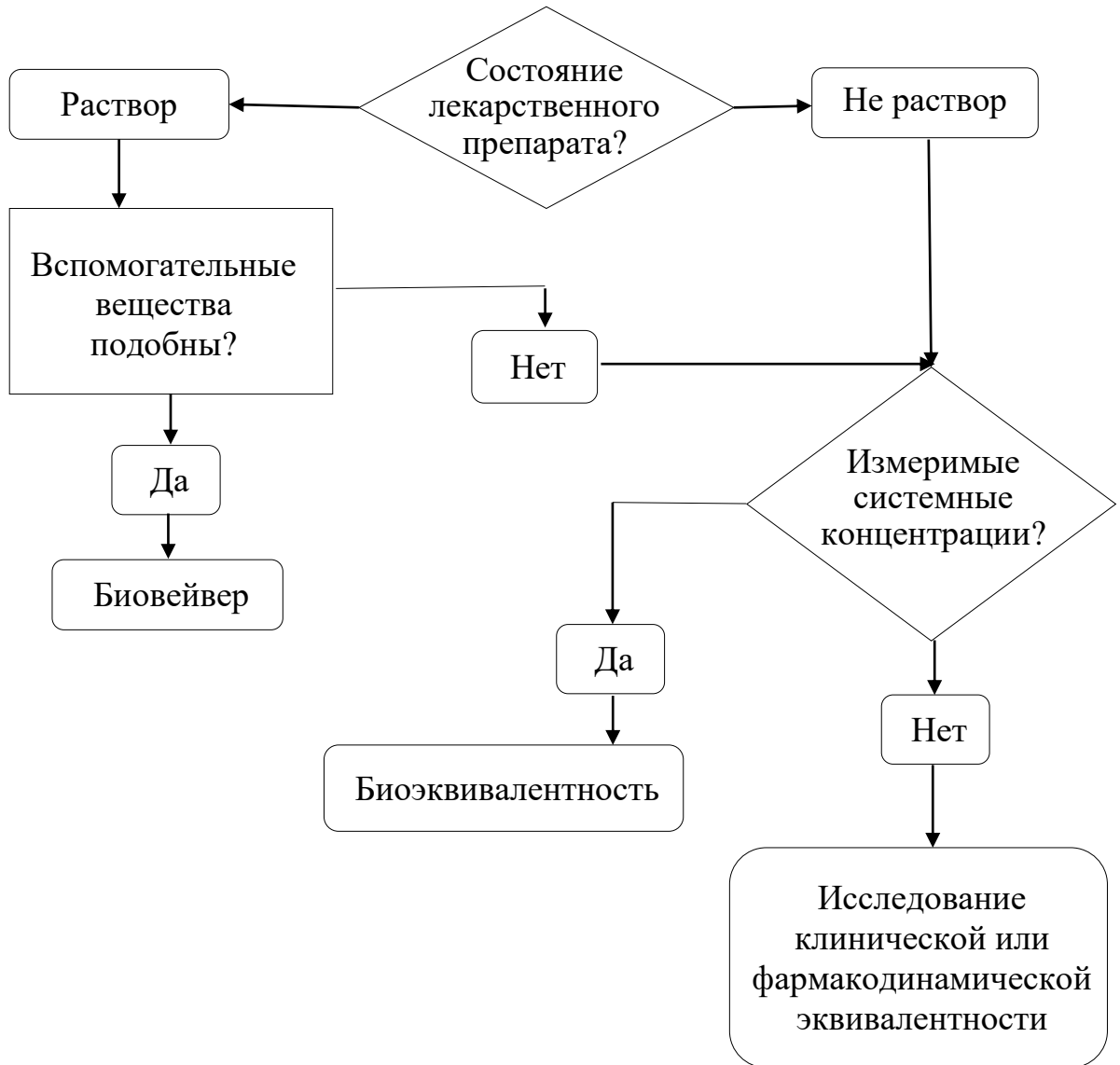


Рис. 4 Дерево решений для лекарственных препаратов, оказывающих местное действие в прямой кишке

VI. Требования к подтверждению эквивалентности лекарственных форм в случае наличия в линейке дополнительных дозировок

47. Условия, которым должны соответствовать дополнительные дозировки лекарственного препарата с целью применения биоэквивера, основанного на биофармацевтической системе классификации зависят от вида лекарственного препарата (например, пероральные лекарственные формы с немедленным или модифицированным высвобождением). В принципе указанные требования схожи с таковыми для системно действующих лекарственных препаратов, которые описаны в настоящих Правилах и приложении № 10 к ним.

48. В тех случаях, когда препарат сравнения имеет другие дозировки и биоэквивалентность показана с помощью исследований *in vivo* (например, фармакокинетических исследований биоэквивалентности с участием человека (то есть данные фармацевтического качества и фармакокинетические данные *in vivo*)), биоэквивалентность необходимо подтвердить для наиболее чувствительной дозировки, чтобы обнаружить возможные различия. В отношении дополнительных дозировок подтверждение биоэквивалентности *in vivo* (биоэквивер дополнительных дозировок) не требуется, если выполняются условия, описанные в настоящих Правилах и приложении № 10 к ним.

49. В тех случаях, когда препарат сравнения имеет другие дозировки и биоэквивалентность подтверждена с помощью данных фармацевтического качества (например, сравнение состава вспомогательных веществ) или данных фармацевтического качества и данных *in vitro* (например, сравнительные профили растворения при биоэквивере, основанном на биофармацевтической системе классификации

для лекарственного препарата, содержащего вещество III класса), необходимо подтвердить биоэквивалентность каждой отдельной дозировки исследуемого лекарственного препарата соответствующей дозировке препарата сравнения, вместо применения биоэвивера дополнительных дозировок, то есть сравнения разных дозировок исследуемого лекарственного препарата.

50. В тех случаях, когда препарат сравнения имеет другие дозировки и биоэквивалентность подтверждена с помощью данных фармацевтического качества, данных *in vitro* и фармакокинетических данных *in vivo* (например, твердая пероральная лекарственная форма с пролонгированным высвобождением), подтверждения биоэквивалентности *in vivo* дополнительных дозировок не требуется (то есть применяется биоэвивер дополнительных дозировок), если выполняются определенные вышеописанные условия, однако, кроме того, необходимо подтвердить биоэквивалентность каждой отдельной дозировки соответствующей дозировке препарата сравнения по данным фармацевтического качества и данным *in vitro*.

к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к качеству и биоэквивалентности лекарственных
препаратов для местного применения при нанесении на кожу
и иных способах локального применения

I. Общие положения

1. Настоящее приложение определяет требования к качеству и биоэквивалентности лекарственных препаратов для местного применения при нанесении на кожу, а также других лекарственных препаратов с локальным применением (например глазных или ушных лекарственных препаратов).

2. В настоящих Требованиях приводятся указания:

по представлению сведений о качестве лекарственных препаратов для местного применения, касающихся оценки биоэквивалентности при подаче новых заявлений на регистрацию таких лекарственных препаратов и внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированных лекарственных препаратов;

по методикам исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов для местного применения взамен проведения стандартных клинических исследований терапевтической эквивалентности.

3. Согласно приложению № 11 к настоящим Правилам в отношении лекарственных препаратов для местного применения изменения состава (фармацевтико-технологических параметров производственной рецептуры), лекарственной формы, способа введения или процесса производства могут приводить к существенному изменению эффективности и (или) безопасности такого лекарственного препарата, что требует проведения клинических исследований терапевтической эквивалентности, либо применения иных методов доказательства биоэквивалентности таких лекарственных препаратов.

4. Настоящие Требования используются для разработки и обоснования протоколов исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов для местного применения.

5. Настоящие Требования содержат указания:

по применению альтернативных моделей и исследований, которые могут быть использованы для установления биоэквивалентности в отношении безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата и позволяют обосновать предположение заявителя о терапевтической эквивалентности таких лекарственных препаратов при том же самом пути введения и минимальных для системы здравоохранения и пациента рисках проводить лечение неэквивалентным лекарственным препаратом для местного применения;

по необходимости проведения клинических исследований терапевтической эквивалентности в случаях, когда не допускается использование альтернативных моделей и исследований.

6. В настоящих Требованиях приведены стандартные протоколы исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов для местного применения путем оценки:

- а) высвобождения *in vitro*;
- б) проникновения в кожу человека *in vitro*;
- в) взятия образцов рогового слоя *in vivo* (соскоб липкой лентой);
- г) анализа на вазоконстрикцию для кортикостероидов *in vivo*.

7. Положения настоящих Требованиях применимы к случаям установления эквивалентности нового лекарственного препарата для местного применения по отношению к уже существующему оригинальному (референтному) лекарственному препарату (далее – препарат сравнения).

8. Настоящие Требования содержат только общее описание методик исследований для данных групп лекарственных препаратов, поскольку:

кожные покровы имеют сложное анатомо-физиологическое строение и функции;

заболевания кожи и ее придатков имеют различное течение и степень нарушения барьерной функции кожи;

состояние кожи и ее придатков отличаются у различных людей в зависимости от возраста, пола и других характеристик.

9. Настоящие Требования не применяются:

- а) в отношении биологических лекарственных препаратов;
- б) в отношении растительных лекарственных препаратов;
- в) в случаях если биоэквивалентность в отношении эффективности лекарственного препарата подтверждена при помощи клинических исследований его терапевтической эквивалентности;

г) в случаях если лекарственная форма или качественный и количественный состав исследуемого препарата и препарата сравнения не совпадают или не эквивалентны в соответствии с пунктами 125 – 130 настоящих Требований.

10. Исследования биоэквивалентности, проводимые с участием добровольцев, должны проводиться в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее – Правила клинической практики).

11. Исследования эквивалентности кинетики проникновения в кожу человека *in vitro*, являющиеся опорными для одобрения лекарственного препарата, являются объектом инспектирования уполномоченным органом государства – члена Евразийского экономического союза (далее – государство-член, Союз) и должны проводиться в соответствии с Правилами клинической практики.

12. Результаты исследований приводятся в регистрационном досье в соответствии с приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы).

13. Заявитель вправе обратиться за научной или предрегистрационной консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы в уполномоченные органы государств – членов евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз).

II. Обоснование эквивалентности качества лекарственных препаратов для местного применения в регистрационном досье для подтверждения их биоэквивалентности

14. Для обоснования выбора лекарственной формы, состава и пути введения лекарственного препарата, заявителю необходимо оценить показания к применению этого препарата, целевую популяцию и место действия лекарственного препарата.

15. При обосновании пути введения лекарственного препарата необходимо проанализировать основную функцию (функции) предполагаемого воздействия лекарственного препарата и способ его применения. При простом нанесении лекарственного препарата на поверхность кожи биодоступность действующего вещества повышается путем включения в состав лекарственного препарата вспомогательных веществ (усилителей проникновения), которые изменяют термодинамические свойства действующего вещества (например, за счет изменения его солубилизации, создания перенасыщенных растворов, которые модифицируют диффузию действующего вещества через кожные барьеры, или нарушают физиологические функции таких барьеров). При нанесении под окклюзионную повязку и сама мазевая основа и отдельные ее компоненты, например увлажнители и смягчители, могут влиять на состояние и проницаемость участка кожи, подлежащего воздействию.

16. Целевой профиль качества лекарственного препарата должен учитывать его приемлемость для пациента, простоту извлечения из контейнера и нанесения, такие эстетические свойства нефасованного препарата, как внешний вид, наносимость (намазываемость), ощущение, микроструктура физические свойства, испарение летучих

вспомогательных веществ и окклюзия, если применимо. Указанные элементы необходимо охарактеризовать и, если необходимо, контролировать в качестве критичных показателей качества.

17. Лекарственную форму и способ производства лекарственного препарата необходимо разрабатывать с использованием имеющихся научных медицинских знаний, установленных научных предпосылок и доказательств. Итоговые характеристики качества необходимо определять на нескольких сериях лекарственного препарата, репрезентативных по отношению к промышленным сериям лекарственного препарата, предназначенным для выпуска в обращение.

18. Чтобы обеспечить постоянное качество лекарственного препарата на протяжении его жизненного цикла, требуется устойчивый производственный процесс. Лекарственные препараты, произведенные по указанному в регистрационном досье процессу промышленного производства должны иметь такое же качество, что и те серии, в отношении которых получено доказательство безопасности и эффективности или биоэквивалентности.

19. Для подтверждения стабильности лекарственного препарата его серии при выпуске и в конце их срока годности (срока хранения) должны иметь эквивалентные физические, химические и микробиологические показатели качества, включая функциональные характеристики *in vitro*, если оправданно.

20. Стратегия контроля должна обеспечивать соответствие лекарственного препарата цели его применения и применимым статьям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – применимым статьям фармакопей государств-членов. Неполную фармацевтическую разработку

или качество лекарственного препарата не допускается обосновывать отсылкой к клиническим исследованиям.

III. Обоснование биоэквивалентности лекарственных препаратов для местного применения в регистрационном досье

21. Подтверждение биоэквивалентности нового исследуемого лекарственного препарата для местного применения по отношению к препарату сравнения может потребоваться:

при определенных видах заявлений на регистрацию (воспроизведенные, гибридные, комбинированные лекарственные препараты), которые основаны на использовании сведений из регистрационных досье существующих лекарственных препаратов;

в случае внесения изменений в лекарственный препарат во время фармацевтической разработки или после его регистрации, которые могут обладать потенциально существенным влиянием на безопасность, эффективность или качество этого лекарственного препарата.

22. В случае если в регистрационном досье безопасность и эффективность лекарственного препарата подтверждена научными медицинскими данными, применимость этих данных необходимо подтвердить связующими данными о биоэквивалентности исследуемого препарата и препарата сравнения, описанного в научной медицинской литературе. Это обусловлено не прогнозируемой возможностью возникновения различий на уровне качества в составе лекарственной формы или в ее фармацевтико-технологических параметрах, производственном процессе и пути введения.

23. В отношении лекарственных препаратов для местного применения изменения в составе лекарственной формы или ее фармацевтико-технологических параметрах, в самой лекарственной форме, пути введения или производственном процессе могут существенно влиять на безопасность и (или) эффективность лекарственных препаратов. В этом случае необходимо проведение клинических исследований терапевтической эквивалентности. Допускается также использовать или разрабатывать альтернативные модели исследований.

24. Замена клинических данных в целях установления терапевтической эквивалентности данными полученными на моделях исследований *in vitro* и *in vivo*, допускается только в случаях установленных настоящими Требованиями.

25. Подтверждения эквивалентности качества лекарственных препаратов для местного применения обычно недостаточно, чтобы доказать их терапевтическую эквивалентность. В отношении растворов (например, для кожного нанесения), терапевтическая эквивалентность может быть доказана только на основании эквивалентности качества, исключительно в случае если способ применения изучаемого лекарственного препарата и препарата сравнения один и тот же.

26. Эквивалентность качества может, если это специально обосновано заявителем, быть установлена с использованием данных сопоставления с препаратом сравнения по таким показателям как: лекарственная форма, качественный и количественный состав лекарственных препаратов, микроструктура и физические свойства, функциональные характеристики препаратов, способ их применения.

В целях настоящих Требований подобная эквивалентность называется «расширенной фармацевтической эквивалентностью».

27. Эквивалентность эффективности требует исследований сравнительной кинетики проникновения и, там, где возможно, исследований фармакодинамики с препаратом сравнения. Подходящими методами для изучения кинетики проникновения являются:

оценка проникновения лекарственного препарата в кожу человека *in vitro*;

оценка содержания лекарственного препарата в образцах рогового слоя (РС) взятых *in vivo* у добровольцев (соскоб липкой лентой);

исследование фармакокинетической биоэквивалентности;

подходящие фармакодинамические исследования, которые включают в себя анализ вазоконстрикции для кортикостероидов *in vivo* и исследования микробной деколонизации *in vivo* в отношении антисептиков, проводимые на добровольцах.

Если исследования кинетики проникновения и фармакодинамики не применимы или считаются недостаточно предсказывающими клинический ответ на лекарственный препарат, как правило, потребуются данные клинической эффективности.

28. Эквивалентность в отношении безопасности и местной переносимости может быть обоснована полнотой информации о действующем веществе и выбором хорошо известных вспомогательных веществ.

29. Биовейвер, основанный на биофармацевтической системе классификации в отношении исследований эквивалентности кинетики проникновения или фармакодинамики применим в отношении простых по

составу и фармацевтико-технологическим параметрам лекарственных форм, то есть в случаях когда будет достаточно демонстрации эквивалентности качества.

30. При разработке протоколов исследований эквивалентности конкретных видов лекарственных препаратов для местного применения следует использовать общие указания приведенные в настоящих Требованиях и результаты научного консультирования заявителя (при необходимости).

IV. Представление данных о качестве лекарственных препаратов для местного применения для подтверждения их биоэквивалентности

1. Описание и состав лекарственного препарата в регистрационном досье

31. Необходимо подробно описать состав лекарственного препарата и функции вспомогательных веществ.

32. Наименования вспомогательных веществ должны позволять однозначно идентифицировать каждое из вспомогательных веществ. Допускается использовать:

рекомендуемое международное непатентованное наименование (МНН или модифицированное МНН (мМНН)) вспомогательного вещества, сопровождаемое указанием его солевой формы (если применимо) или наименованием соответствующей статьи Фармакопеи Союза а при отсутствии в ней – наименованием соответствующей статьи фармакопеи государства-члена;

тривиальное общепринятое наименование вспомогательного вещества;

химическое наименование вспомогательного вещества.

В любом ином случае предлагаемое наименование вспомогательного вещества должно быть обосновано заявителем в регистрационном досье.

33. Допускается, чтобы наименование вспомогательного вещества включало в себя класс чистоты и (или) коммерческое (торговое) наименование, если это требуется для стабильной воспроизводимости производственного процесса (технологической воспроизводимости) и качества продукта.

34. Необходимо четко указывать, когда вспомогательное вещество вносит многофункциональный вклад в состав, структуру и назначение лекарственного препарата (например, пропиленгликоль, действующий в качестве влагоудерживателя, солубилизатора и усилителя проникающей способности).

35. В информации о лекарственном препарате (общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладыше)) необходимо указать наносимую дозу лекарственного препарата (выраженную в массе действующего вещества наносимой на единицу площади поверхности или области поражения) и максимальную суточную дозу.

36. Необходимо описать первичную упаковку и, если необходимо, вторичную упаковку или другие материалы либо компоненты упаковки лекарственного препарата, если они являются критическими для обеспечения стабильности лекарственного препарата или способа его применения.

2. Фармацевтическая разработка (раздел регистрационного досье 3.2.P.2)

37. Данный раздел регистрационного досье должен содержать научно обоснованные данные в отношении планируемого применения лекарственного препарата и связи между этим применением и процессом разработки лекарственного препарата. Все данные в указанном разделе регистрационного досье должны подтверждаться первоисточниками или результатами собственных исследований.

Обеспечение терапевтических целей применения лекарственного препарата при его фармацевтической разработке

38. Целевой профиль качества лекарственного препарата (QTPP) должен соответствовать планируемым терапевтическим целям его применения (назначения), а также позволять достигнуть этих целей в процессе фармацевтической разработки.

39. Применение при фармацевтической разработке лекарственного препарата пациенто-ориентированного подхода предусматривает:

анализ показания к применению лекарственного препарата и патологического состояния кожи, при котором планируется применение лекарственного препарата;

обеспечение соответствия лекарственной формы и ее состава (композиции) возрасту целевой группы пациентов;

обеспечение пригодности лекарственной формы лекарственного препарата для применения у пациента;

выбор оптимального способа нанесения и обеспечение удобства применения;

определение оптимального места нанесения лекарственного препарата;

обеспечение эффективности с точки зрения дозировки и режима дозирования лекарственного препарата;

обеспечение оптимальной растворенности действующего вещества, а также усиления его биодоступности и (или) проникающей способности;

обеспечение оптимальных смягчающих свойств лекарственного препарата;

обеспечение безопасности лекарственного препарата с точки зрения токсичности входящих в его состав ингредиентов, присутствующих в нем примесей, показателей микробиологического качества и показателей качества, определяющих физическую и химическую стабильность;

выбор критичных показателей качества и обеспечение соответствия лекарственного препарата фармакопейным требованиям и требованиям актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

40. При фармацевтической разработке необходимо идентифицировать одно из следующих мест действия лекарственного препарата в коже:

поверхность кожи;

толща кожи (роговой слой, эпидермис или дерма) или подкожно;

прилежащие ткани ниже кожи (регионарные).

41. Необходимо объяснить механизм и кинетику проникновения действующего вещества к месту действия. Должны быть описаны (если применимо) путь введения, состояние действующего вещества в растворе, растворение, высвобождение из препарата и диффузия через кожу человека.

42. В некоторых случаях, (например, в отношении растворов кожных антисептиков), допускается представление данных только о пути введения. В других случаях, (например нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты в форме кремов), необходимо рассмотреть все элементы, указанные в пункте 41 настоящих Требований.

43. Включение вспомогательных веществ для повышения биодоступности или смягчающих свойств в состав и обосновать выбор вида лекарственной формы (например, водный гель, крем, мазь).

44. Необходимо проанализировать пропорциональность разных дозировок (при их наличии) в линейке дозировок лекарственного препарата и обосновать их необходимость.

45. Раздел регистрационного досье 3.2.P.2 должен содержать перекрестные ссылки на соответствующие разделы модулей 4 и 5 регистрационного досье, в которых содержатся результаты доклинических и клинических исследований обосновывающие сведения данного раздела.

3. Активная фармацевтическая субстанция (раздел регистрационного досье 3.2.P.2.1.1)

46. Необходимо идентифицировать и представить анализ физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции, важных для биодоступности, производства, реализации действия и стабильности лекарственного препарата. Эти свойства могут включать в себя молекулярную массу, коэффициент разделения, точку плавления (точку кипения, если применимо), рКа, чувствительность к свету, воздуху или влаге, путь деградации, растворимость и влияние рН, а также размер

частиц и полиморфизм, если действующее вещество представлено в лекарственном препарате в твердом состоянии. Критичные показатели качества необходимо идентифицировать и контролировать в спецификации на активную фармацевтическую субстанцию.

4. Вспомогательные вещества (раздел регистрационного досье 3.2.P.2.1.2)

47. Вспомогательные вещества, используемые в лекарственных препаратах для местного применения, часто проявляют изменчивость (например, в отношении гомологического состава углеводородных цепей, степени ненасыщенности, молекулярной массы, полиморфизма) в зависимости от серии и источника их получения. Это в свою очередь приводит к непредвиденной вариабельности в реологических свойствах, микроструктуре и физических свойствах продукта, кристаллизации действующего вещества или другого ингредиента, стабильности или биодоступности.

48. Вариабельность в зависимости от серии и источника вспомогательных веществ необходимо рассматривать и устранять во время разработки.

49. Выбор и количества каждого вспомогательного вещества и применимые критичные показатели качества необходимо обсуждать и обосновывать в свете его функции (функций), включая функцию смягчения, если применимо.

50. Необходимо указывать класс чистоты вспомогательного вещества, если биодоступность действующего вещества, воспроизводимость процесса производства лекарственного препарата и

(или) его качество изменяются при использовании других классов чистоты вспомогательного вещества.

51. Критичные показатели качества вспомогательных веществ должны контролироваться в их спецификациях, а критерии приемлемости для их показателей качества должны быть обоснованы в разделе 3.2.P.4 модуля 3 регистрационного досье.

52. Необходимо предоставить подробные сведения о вспомогательных веществах, которые могут оказывать влияние на проникающую способность и биодоступность действующего вещества, например солубилизаторе, усилителе проникновения, включая их способность выполнять планируемую функцию и выполнять ее на протяжении планируемого срока годности (срока хранения) лекарственного препарата.

53. В отношении вспомогательных веществ, представляющих собой смесь соединений, необходимо предоставить сведения о составе с качественной и количественной точек зрения и охарактеризовать его, включая реологические свойства, если оправданно.

54. В отношении новых вспомогательных веществ необходимо предоставить полные сведения о производстве, установлении характеристик и контроле с перекрестными ссылками на обосновывающие данные о безопасности.

55. В отношении вспомогательных веществ лекарственного препарата, также используемых в парфюмерно-косметической продукции, следует предоставить данные (сведения) о том, что применение таких веществ в лекарственном препарате не противоречит требованиям, установленным в приложениях №№ 2 – 5 Технического регламента

Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011).

56. Необходимо идентифицировать и описать технологические добавки.

57. Некоторые вспомогательные вещества, используемые в лекарственных препаратах для местного применения, способны вызывать раздражение или реакции повышенной чувствительности, и их по возможности следует избегать или минимизировать, в случае невозможности полного исключения при разработке нового продукта. Сведения о возможном нежелательном воздействии вспомогательных веществ приведены в приложении № 1 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88.

5. Разработка готовой лекарственной формы (раздел регистрационного досье 3.2.P.2.2.1)

58. Разработку лекарственного препарата необходимо описывать с точки зрения сформулированного целевого профиля качества лекарственного препарата, используя подходящие исследования для характеристики и контроля критичных показателей качества, факторов, влияющих на простоту применения и продолжительность применения, а также поведение препарата, например растворение, высвобождение действующего вещества *in vitro* и, если применимо, проникновение в кожу *in vitro* (в соответствии с приложениями № 1 и 2 к настоящим

Требованиям). Необходимо предоставить доказательство пригодности используемых методов исследований и критериев приемлемости для оценки лекарственного препарата.

59. Состояние действующего вещества в лекарственном препарате, например в растворенном виде или в виде суспензии, и степень насыщения являются критическими показателями качества, которые необходимо обосновывать с точки зрения эффективности и безопасности лекарственного препарата, подкрепляя доказательством того, как целевое состояние действующего вещества достигается во время производства и поддерживается во время хранения лекарственного препарата.

60. Необходимо оценить риски осаждения, роста размера частиц, изменения кристаллического состояния или изменения других характеристик действующего вещества, которые могут повлиять на биодоступность, возникающие в связи с изменением температуры или при хранении, и включить соответствующие испытания в исследования стабильности.

61. Необходимо проанализировать доставку действующего вещества к месту действия. Можно использовать растворители и усилители, чтобы способствовать транспорту через разные слои кожи. Мази могут функционировать, создавая кожную окклюзию и тем самым облегчая проникновение. Градиент концентраций действующего вещества между лекарственным препаратом и местом действия является движущей силой проникновения, поэтому достижение насыщенного состояния действующего вещества в лекарственном препарате может быть принципиально важным.

62. Необходимо проанализировать приемлемость для пациента и удобство применения лекарственного препарата, например простоту применения, наносимость (намазываемость), которая может быть важна в случае необходимости нанесения определенной дозы на определенную площадь поверхности, или ощущений после нанесения (сухость или «жирность»).

63. Если применимо, следует указать фармацевтико-технологическую характеристику лекарственной формы (например, гидрофобная мазь (углеводородная основа, абсорбирующая основа), водно-эмульсионная мазь, гидрофильная мазь).

64. Необходимо представить сведения о микроструктуре и физических свойствах лекарственного препарата с учетом критической важности этих показателей для мягких лекарственных форм, и описать (охарактеризовать) механизмы, ответственные за их формирование в процессе производства (например, вследствие взаимодействия вспомогательных веществ, изменчивости показателей качества от серии к серии и при масштабировании), чтобы процесс производства можно было оптимизировать для получения продукта с постоянным качеством.

65. Необходимо обсудить изменение характеристик лекарственного препарата для местного применения после его нанесения. В частности, в тех случаях, когда испарение летучих растворителей и вспомогательных веществ или другие явления необходимы для эффективной доставки действующего вещества к месту действия.

66. Необходимо подробно описать состав и фармацевтико-технологические параметры лекарственной формы для клинических исследований и серии, использованные в сравнительных исследованиях.

Необходимо обосновать любые различия в составе, фармацевтико-технологических параметрах процесса производства между лекарственными формами лекарственного препарата, использованными в опорных клинических исследованиях, и лекарственным препаратом, заявленным на регистрацию. Необходимо предоставить результаты сравнительных исследований расширенной фармацевтической эквивалентности, исследований *in vitro* или *in vivo*.

67. После определения состава лекарственного препарата начинается масштабирование процесса производства, и необходимо идентифицировать и контролировать критичные параметры процесса.

68. Во время масштабирования процесса допускается вносить необходимые корректировки, чтобы добиться стабильного производства промышленных серий лекарственного препарата и оптимизировать процесс производства. Такие корректировки могут представлять собой изменения в составе лекарственного препарата, производственных процессах, оборудовании или производственной площадке. В некоторых случаях необходимо оценивать потенциальное влияние указанных изменений на функции лекарственного препарата (например, в отношении биодоступности или удобства применения).

69. Необходимо предоставить подтверждение соответствия лекарственной формы для местного применения требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов.

70. Необходимо детально проанализировать связь между целевым профилем качества лекарственного препарата, критичными показателями качества и спецификацией на лекарственный препарат.

71. Если основа лекарственного препарата содержит воспламеняющиеся летучие растворители (например, изопропиловый спирт и этанол), необходимо определить температуру вспышки в соответствии с методиками аналогичными стандарту ISO 2719 «Определение температуры вспышки – Метод в закрытом тигле Пенски-Мартенса» и включить соответствующие предостережения в информацию о лекарственном препарате.

72. Лекарственные препараты с парафиновой основой сами по себе не воспламеняемы, однако при их попадании на одежду, постельное белье или повязки материал ткани является фитилем, а парафин – горючим веществом. Для таких лекарственных препаратов необходимо оценить риски пациента и включить соответствующие предостережения в информацию о лекарственном препарате.

6. Установление характеристик лекарственного препарата

73. Необходимо выполнить детализированную оценку характеристик лекарственного препарата, чтобы обеспечить возможность внесения изменений в лекарственный препарат при управлении его жизненным циклом и обосновать сохранение эквивалентность препарату сравнения.

74. Данные об установлении характеристик должны быть получены от репрезентативного числа серий (как минимум 3), с учетом вероятной изменчивости, отмечаемой в случае дисперсных систем по сравнению с простыми растворами.

75. Чтобы можно было провести статистическую оценку, количество образцов должно быть репрезентативным, по меньшей мере с 12 единицами на серию в каждом эксперименте. Необходимо принимать во

внимание на вариабельность между сериями (например, в зависимости от размера серии, даты производства и периода хранения).

7. Лекарственные формы лекарственных препаратов для местного применения

76. Лекарственные формы лекарственных препаратов местного действия включают в себя:

кожные растворы;

пены и спреи;

шампуни;

мази (углеводородные, абсорбирующие, удаляемые водой и водорастворимые основы);

кремы (масло в воде или вода в масле);

гели;

пасты;

припарки;

лекарственные пластыри и кожные пластыри.

77. Необходимо предоставить доказательства вида лекарственной формы с точки зрения состояния действующего вещества в основе лекарственного препарата (вид раствора, дисперсной системы, несмешиваемой фазной системы) и типа формы дозирования. Большинство применяемых лекарственных препаратов относятся к одному из следующих видов лекарственных форм:

действующее вещество в растворе, однофазный носитель (к таким формам относят раствор для наружного применения, однофазные гель или мазь);

действующее вещество в суспензии, однофазный носитель (к таким формам относят суспензии для наружного применения);

действующее вещество в растворе, двухфазный носитель (к таким формам относят крем и мазь по типу «масло в воде» в которых действующее вещество растворено в масляной фазе);

действующее вещество в суспензии, двухфазный носитель (к таким формам относят крем и мазь по типу «масло в воде» в которых действующее вещество нерастворимо ни в одной из фаз носителя).

78. В отношении суспензий требуется дополнительное установление характеристик с точки зрения распределения частиц действующего вещества по размеру и его полиморфной формы, включая микрофотографии.

79. В отношении лекарственных препаратов с несмешиваемыми фазами требуется дополнительное установление характеристик с точки зрения распределения глобул по размеру и внешнего вида, включая микрофотографии.

80. Необходимо провести анализ размера частиц с помощью различных методов, если это применимо, (например, при помощи лазерной дифракции света, конфокальной рамановской микроскопии, а также микроскопии).

Внешний вид лекарственной формы

81. Внешний вид лекарственной формы лекарственного препарата должен быть охарактеризован визуально и микрофотографически — особенно для дисперсных систем.

Микроструктура и физические свойства лекарственной формы

82. Необходимо предоставить данные, чтобы охарактеризовать микроструктуру и физические свойства лекарственной формы с точки зрения физических критических показателей качества нефасованного лекарственного препарата, которые влияют на биодоступность, удобство применения или свидетельствуют о вариабельности в процессе производства и нестабильности продукта, например:

для растворов и суспензий – рН, буферная емкость, вязкость, плотность, поверхностное натяжение, осмоляльность;

для мягких лекарственных форм – рН, плотность, реологические свойства.

83. Необходимо охарактеризовать реологические свойства лекарственной формы как неньютоновской жидкости с использованием соответствующего абсолютного реометра включая:

а) полную реологическую кривую деформации напряжения сдвига (или вязкости) в зависимости от скорости напряжения по совокупности точек данных в диапазоне увеличивающихся и снижающихся скоростей напряжения так, чтобы любые линейные части восходящих кривых или нисходящих кривых были четко идентифицированы. Образующиеся кривые необходимо описать, используя полиномиальные линии тренда (в подходящей модификации) для того, чтобы можно было рассчитать необходимые численные показатели;

б) испытание на предел упругости и ползучесть;

в) оценку линейного вязкопластичного ответа (зависимость модуля накопления и модуля потерь от частоты колебаний).

84. Необходимо предоставить реограммы и классифицировать поведение продукта в зависимости от влияния напряжения и времени, (например псевдопластическое, дилатантное, тиксотропное), и охарактеризовать их с использованием соответствующих метрик. Минимальный объем параметров включает в себя:

вязкости при установленных скоростях напряжения по данным разных реограмм (например, при η_{100});

значения пределов упругости пластического тока;

тиксотропная относительная площадь (S_R);

вязкопластичные модули накопления и потерь (G' и G'');

кажущаяся вязкость, тангенс угла потерь ($\text{tg } \delta$).

85. Соответствующее установление характеристик реологических свойств может позволить идентифицировать или спланировать более простое испытание, чтобы использовать его в спецификации на готовый препарат.

8. Оценка биофармацевтических характеристик лекарственного препарата

86. Необходимо разработать соответствующие исследования, позволяющие установить такие биофармацевтические характеристики лекарственного препарата, как растворение для суспензий и высвобождение действующего вещества *in vitro* (в соответствии с приложением № 1 к настоящим Требованиям), и показать его стабильность во время хранения.

87. Для установления биофармацевтических характеристик также допускается использовать исследование проникновения в кожу *in vitro* (в соответствии с приложением № 2 к настоящим Требованиям).

9. Описание особенностей применения лекарственного препарата в документах регистрационного досье

88. Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) должны включать в себя инструкции и любые необходимые предупреждения по безопасному применению лекарственного препарата.

89. Приводится (если применимо) описание дополнительного преобразования лекарственного препарата потребителем (медицинским работником) при его нанесении.

90. При описании способа применения в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) должна быть приведена следующая информация:

а) место нанесения;

б) информация о необходимости избегать нанесения лекарственного препарата на определенные участки кожного покрова (поврежденную или неповрежденную кожу, раневую поверхность и т.п.);

в) требования к предварительной обработке кожи;

г) информация о влиянии на экспозицию лекарственного препарата экстремальных условий окружающей среды: тепла, холода, солнечного света;

д) информация о влиянии на реализацию эффекта лекарственного препарата после его нанесения повседневной физической активности

пациента (например, умывания, принятия душа или ванны, использования солнцезащитных средств или увлажнителей);

е) любые необходимые ограничения (например, предупреждение о необходимости избегать нанесения лекарственного препарата под окклюзионную повязку);

ж) указание любых особых условий хранения;

з) указание о необходимости недопускать возможность непреднамеренного использования детьми;

и) предостережения о воспламеняемости для лекарственных препаратов, содержащих воспламеняемые летучие растворители.

Например:

«Опасно! Может воспламеняться. Хранить вдали от тепла, горячих поверхностей, искр, открытого пламени и других источников возгорания. Не курить во время применения! Защищать от воздействия солнечного света! Не подвергать воздействию температур выше 50 °С. Не распылять на пламя или другие источники возгорания.»

к) информация для пациентов, у которых применяются большие количества (> 100 г) любого лекарственного препарата на парафиновой основе, о необходимости регулярно менять одежду, постельное белье или повязки, пропитанные (загрязненные) таким препаратом, и избегать пребывания вблизи открытого огня. Например:

«Если лекарственный препарат наносится под повязку или контактирует с одеждой, существует риск, что при курении или контакте с открытым огнем может произойти возгорание повязки или ткани одежды.

На время применения препарата прекратите курение, не используйте открытый огонь (или не находитесь вблизи курящих людей или

источников открытого огня) или не приближайтесь к иным предметам и местам, которые могут вызвать возгорание, пока применяемый вами лекарственный препарат соприкасается с вашей одеждой, повязкой или бинтами.

Регулярно меняйте одежду и постельное белье (предпочтительно ежедневно), поскольку парафин пропитывает ткани и потенциально огнеопасен. Необходимо избегать попадания лекарственного препарата на сиденье стула или иную мебель.

Сообщите вашим близким или ухаживающим лицам о своем лечении и покажите им данную инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш).

Предупредите вашего врача, медсестру или фармацевта о том, что вы курите. Они смогут дать рекомендации по прекращению курения.»

10. Разработка процесса производства и производство (раздел Р.2.3 и Р.3 модуля 3 регистрационного досье)

91. В отношении дисперсных лекарственных форм лекарственных препаратов (например, двухфазных эмульсий), изменения в составе и фармацевтико-технологических параметрах лекарственной формы или процессе производства могут повлиять на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата и, поэтому важны для оценки и контроля. Важным может быть порядок добавления разных компонентов в готовую лекарственную форму, а также параметры процесса, такие как температура и условия гомогенизации (например, скорость и продолжительность).

92. При типичном процессе производства критичными точками обычно являются образование двух- или многофазной системы из однофазных систем и точка, в которую добавляется действующее вещество.

93. Поскольку скорость высвобождения действующего вещества, микроструктура и физические свойства и реологические профили лекарственного препарата могут быть подвержены влиянию масштабирования, особенно важно, чтобы указанные свойства верифицировались в промышленном масштабе.

94. Разделы 3.2.P.3.3 и 3.2.P.3.4 модуля 3 регистрационного досье должны содержать требуемый для оценки эквивалентности объем информации и включать критичные и некритичные параметры процесса производства и обосновываться данными выполненной разработки процесса производства.

95. Необходимо указать и обосновать периоды хранения между производственными циклами и условия хранения разных растворов и промежуточных материалов, подкрепив их соответствующими исследованиями стабильности и другими релевантными данными.

96. Многие нефасованные лекарственные препараты для местного применения загустевают при перемешивании в течение нескольких дней после их производства. В таких случаях может потребоваться обоснование периода времени между производством нефасованного лекарственного препарата и фасовкой лекарственного препарата.

97. Необходимо также обосновать пригодность используемой упаковки для промежуточных продуктов, хранения нефасованного лекарственного препарата и его транспортировки (перевозки).

11. Система упаковки (укупорки) (раздел Р.2.4 модуля 3 регистрационного досье)

98. Необходимо проанализировать и обосновать пригодность системы упаковки (укупорки). Такой анализ и обоснование должны включать в себя выбор материалов, защиту от влаги, кислорода и света там, где применимо, совместимость лекарственного препарата с системой упаковки (укупорки), дозирование, удобство применения и безопасность лекарственного препарата.

99. Стерильные лекарственные препараты, должны быть упакованы в одноразовые контейнеры.

100. Если какое-либо изделие упаковывается совместно с лекарственным препаратом, чтобы облегчить например, отмеривание (дозирование) или нанесение (аппликацию) лекарственного препарата, к такому изделию должны применяться требования, указанные в пункте 187 Правил регистрации и экспертизы. Необходимо подтвердить совместимость между таким изделием и лекарственным препаратом и, если данное изделие выполняет функции дозатора, необходимо подтвердить его способность осуществлять правильное дозирование лекарственного препарата.

12. Микробиологические характеристики (раздел Р.2.5 модуля 3 регистрационного досье)

101. Вопросы микробиологической чистоты данной группы лекарственных препаратов необходимо обеспечивать в том же порядке, что и в отношении других путей введения, с учетом того что некоторые лекарственные препараты могут наноситься на поврежденную кожу.

Лекарственные препараты должны соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи 2.3.1.2. «Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства» Фармакопеи Союза.

102. Стерильность лекарственного препарата требуется, если он предназначен для использования на больших открытых или глубоких ранах либо на значительно поврежденной коже. Стерильность требуется для лекарственных препаратов, используемых перед инвазивными процедурами (например, предоперационный кожный антисептик), а также для лекарственных препаратов в форме растворов для орошения.

103. В отношении нестерильных лекарственных препаратов в контейнерах для многократного использования необходимо обосновать включение антимикробного консерванта в состав лекарственного препарата. Используемая концентрация антимикробного консерванта должна быть минимально возможной и соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи 2.3.1.1. «Эффективность антимикробных консервантов» Фармакопеи Союза. Для многофазных лекарственных препаратов необходимо предоставить данные о растворимости консерванта в каждой фазе.

13. Стратегия контроля

104. Стратегия контроля, применяемая при производстве данной группы лекарственных препаратов должна соответствовать требованиям глав II и III части III Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и указаниям актов органов Союза в сфере фармацевтической разработки лекарственных препаратов.

Необходимо привести и проанализировать критические показатели качества, необходимые для контроля высвобождения действующего вещества, то есть высвобождения *in vitro* или его растворения и, если применимо, его проникновения в кожу *in vitro*.

105. Фармацевтическая разработка должна устанавливать связь между показателями качества, биофармацевтическими характеристиками лекарственного препарата и его клинической эффективностью.

14. Спецификации (раздел Р.5 модуля 3 регистрационного досье)

106. Спецификация на данную группу лекарственных препаратов должна соответствовать требованиям приложения № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата в отношении спецификаций на новые активные фармацевтические субстанции и лекарственные препараты химического синтеза и руководству по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним, утверждаемом Евразийской экономической комиссией, а также требованиям статей Фармакопеи Союза на каждый вид лекарственной формы.

107. Спецификация на лекарственный препарат должна содержать испытания на физическое, химическое и микробиологическое качество и оценку биофармацевтических характеристик лекарственного препарата, то есть гарантировать обеспечение контроля установленных характеристик лекарственного препарата.

108. Необходимо обеспечить контроль следующих недостатков качества лекарственного препарата, способных отразиться на его эффективности:

кристаллообразование;

синерезис (экстракция или вытеснение жидкости из мягкой формы);

неоднородность готового лекарственного препарата в контейнере (вызванная седиментацией его компонентов).

109. В отношении лекарственных препаратов для местного применения расчет максимальной суточной дозы для установления пределов содержания продуктов деградации не может быть выполнен по методикам пригодным для твердых пероральных лекарственных препаратов или лекарственных препаратов для инъекций. Отклонения от стандартных методик расчета необходимо обосновывать с учетом вопросов безопасности, а также следующих факторов:

требуемая продолжительность лечения и количество лекарственного препарата наносимого местно обычно варьируют в большей степени чем для двух указанных выше групп лекарственных препаратов;

уровни экспозиции после применения лекарственных препаратов, наносимых на кожу считаются гораздо меньшими, чем уровни экспозиции после применения лекарственных препаратов с системной экспозицией.

110. Необходимо применять более жесткие меры предосторожности при расчете критериев приемлемости (уровней) для содержания примесей в отношении лекарственных препаратов, наносимых на поврежденную кожу, или препаратов, содержащих усилители проникновения.

111. Если в спецификацию включены критерии приемлемости для исследований биофармацевтических характеристик лекарственного

препарата (то есть растворение, высвобождение действующего вещества с использованием синтетической мембраны и, если применимо, исследование на проникновение в кожу), их необходимо обосновать по данным серий для которых проведены клинические исследования и для которых установлены удовлетворительные эффективность и безопасность лекарственного препарата. Критерии приемлемости должны быть одинаковыми при выпуске и на конец срока годности (срока хранения) лекарственного препарата, если только иное не обосновано и не подтверждено данными клинических исследований.

15. Стабильность лекарственного препарата (раздел Р.8 модуля 3 регистрационного досье)

112. Чтобы обеспечить качество и стабильные характеристики лекарственного препарата на протяжении всего срока годности (срока хранения), установленный срок годности (срок хранения) должен основываться на физической, химической и микробиологической стабильности лекарственного препарата, а также на высвобождении *in vitro* действующего вещества или других испытаниях биофармацевтических характеристик лекарственного препарата.

113. Необходимо оценить факторы риска для стабильности лекарственного препарата (например осаждение, рост частиц, изменение кристаллического состояния или других характеристик действующего вещества, потенциально влияющих на термодинамическую активность, изменения в эмульсионных характеристиках). Соответствующие испытания, необходимо включить в спецификацию качества лекарственного препарата в исследовании стабильности дополнительно к

испытаниям, предусмотренным в спецификации на лекарственный препарат.

114. При исследовании стабильности следует учитывать также такие параметры (факторы риска) как загустевание при перемешивании лекарственного препарата и изменения в микроструктуре действующего вещества лекарственного препарата.

115. Программа стабильности должна включать стрессовые исследования лекарственного препарата, чтобы оценить влияние жестких условий хранения на лекарственный препарат (например, цикличность изменения температуры для кремов и эмульсий).

116. Спецификация качества в исследовании стабильности должна включать в себя испытания, позволяющие оценить пригодность системы упаковки (укупорки).

117. В рамках исследований стабильности необходимо подтвердить обоснованность особых условий хранения (например, условия «не замораживать»).

118. Должна быть выполнена программа стабильности для готового лекарственного препарата. Необходимо, чтобы эти исследования имели обоснованную продолжительность с учетом продолжительности лечения, режима дозирования и вместимости упаковки. Не допускается взамен проведения исследования стабильности вводить в указания по применению лекарственного препарата излишний его расход или устанавливать слишком короткие сроки годности (сроки хранения).

V. Эквивалентность качества лекарственных препаратов для местного применения

1. Общий подход к обоснованию эквивалентности качества лекарственных препаратов для местного применения

119. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов для местного применения допускается применять для обоснования их терапевтической эквивалентности по отношению к препаратам сравнения вместо клинических исследований терапевтической эквивалентности, при условии что в рамках этого исследования проанализированы аспекты, относящиеся к безопасности, эффективности и качеству лекарственного препарата.

120. В отношении простых по составу и фармацевтико-технологическим параметрам лекарственных форм (например, однофазные растворы, гели, мази) допускается только демонстрация эквивалентности в отношении качества (то есть применение расширенной фармацевтической эквивалентности).

121. В отношении более сложных по составу и фармацевтико-технологическим параметрам лекарственных форм или лекарственных форм, содержащих вспомогательные вещества, которые могут непосредственно влиять на биодоступность действующего вещества или биофармацевтические характеристики лекарственного препарата, как правило, требуются дополнительные исследования эквивалентности кинетики проникновения и, если применимо, фармакодинамики.

122. Состав, фармацевтико-технологические параметры лекарственной формы и дозировка лекарственного препарата должны быть такими, чтобы исследования эквивалентности и связанные с ними

аналитические методики были достаточно чувствительными, дискриминирующими, правильными и прецизионными для измеряемого параметра (параметров) кинетики проникновения или фармакодинамического параметра (параметров), поддающегося количественной характеристике.

123. Подходы, указанные в пунктах 121 – 122 не применимы для лекарственных препаратов:

а) с узким терапевтическим индексом;

б) с дозозависимой системной токсичностью (за исключением случаев, когда эквивалентная системная экспозиция устанавливается при помощи стандартных исследований фармакокинетической биоэквивалентности);

в) с неустановленными или неясными механизмами (например, растворение, высвобождение, диффузия и кинетика проникновения), при помощи которых действующее вещество достигает места реализации своего действия;

г) у которых способ применения не совпадает со способом применения препарата сравнения;

д) которые невозможно полностью охарактеризовать с точки зрения оценки показателей качества (например в силу сложности состава и фармацевтико-технологических параметров лекарственной формы, методологических ограничений);

е) у которых невозможно измерить с достаточной валидностью поддающиеся количественной характеристике параметры кинетики проникновения или фармакодинамические параметры (например, ввиду ограниченной диффузии или нечувствительности методик испытаний);

ж) для которых исследования кинетики проникновения *in vitro* и *in vivo* или фармакодинамики не применимы или не позволяют с достаточной достоверностью выполнить прогноз ожидаемого эквивалентного клинического ответа (например, лекарственные препараты, показанные для лечения открытых ран и язв).

124. Для групп лекарственных препаратов, указанных в пункте 123 настоящих Требований необходимо проведение клинических исследований терапевтической эквивалентности.

2. Расширенная фармацевтическая эквивалентность (расширенный подход к обоснованию эквивалентности качества лекарственных препаратов для местного применения)

125. Доказательство эквивалентности требует представления сравнительных данных о качестве с препаратом сравнения. В этой связи при описании и обосновании эквивалентности характеристик качества лекарственного препарата в регистрационном досье заявитель должен представить сведения, указанные в пунктах 73 – 75 и 163 – 170 настоящих Требований.

126. Необходимо сравнить лекарственную форму, качественный и количественный состав, микроструктуру и физические свойства, биофармацевтические характеристики лекарственного препарата (например, растворение, испытание на высвобождение *in vitro*, и способ применения). В отношении лекарственных препаратов для местного применения на основе летучего растворителя необходимо также сравнить преобразование этого препарата при нанесении.

127. Эквивалентность качества лекарственных препаратов необходимо оценивать на сериях лекарственного препарата того же

состава и способа производства которые идентичны составу и способу производства промышленных серий или близки к нему. Если отсутствуют изменения в процессе производства и оборудовании и предоставлено доказательство, что масштабирование не влияет на качество препарата, то в качестве альтернативного варианта для целей установления характеристик лекарственного препарата и его сопоставления с препаратом сравнения допускается использовать серии опытно-промышленного масштаба, объем которых не менее 1/10 от объема серии промышленного масштаба.

128. Несмотря на то, что к моменту подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата заявитель располагает ограниченным количеством доступных репрезентативных серий произведенного им лекарственного препарата в регистрационном досье необходимо представить результаты сравнения по меньшей мере трех разных серий исследуемого лекарственного препарата и препарата сравнения.

129. Чтобы можно было выполнить статистическую оценку, количество образцов лекарственного препарата должно составлять не менее 12 единиц на серию измерений в каждом эксперименте.

130. Полученные данные должны также подтвердить, что характеристики лекарственного препарата остаются постоянными и эквивалентными на протяжении всего указанного производителем срока годности (срока хранения) лекарственного препарата.

3. Критерии приемлемости расширенной фармацевтической эквивалентности

131. Применение расширенной фармацевтической эквивалентности между исследуемым препаратом и препаратом сравнения допускается если выполняются все условия, указанные в пунктах 132 – 135 настоящих Требований.

132. Должна быть обеспечена идентичность лекарственной формы, то есть исследуемый лекарственный препарат должен иметь ту же лекарственную форму, с тем же состоянием действующего вещества в растворе или в тех же несмешиваемых фазах как и препарат сравнения.

133. Должно быть обеспечено подобие качественного и количественного состава исследуемого лекарственного препарата и препарата сравнения:

а) содержание действующего вещества и его солевая форма должны быть одинаковыми;

б) качественный состав вспомогательных веществ, включая класс их чистоты, и если необходимо количественный состав вспомогательных веществ должны быть одинаковыми (если заявителем не обоснована возможность иного подхода). При этом, во всех случаях вспомогательные вещества, функция которых состоит во влиянии на растворимость, термодинамическую активность или биодоступность действующего вещества и биофармацевтические характеристики лекарственного препарата должны быть качественно одинаковыми. Номинальный количественный состав вспомогательных веществ должен быть одинаковым или отличаться не более чем на $\pm 5\%$. Например, если вспомогательное вещество, содержится в препарате сравнения в

количестве 2 % по массе, его допустимый диапазон содержания в исследуемом препарате составляет 1,9 – 2,1 % по массе;

в) допускается отличие в качественном составе для тех вспомогательных веществ, основная функция которых не связана с обеспечением биофармацевтических характеристик лекарственного препарата или его введением (например, таких вспомогательных веществ как антиоксиданты, антимикробные консерванты, красители, которые не имеют никаких иных функций в составе лекарственной формы или какого-либо эффекта, который влияет на растворимость, термодинамическую активность или биодоступность действующего вещества и биофармацевтические характеристики лекарственного препарата). При выполнении замены вспомогательных веществ в составе лекарственного препарата по сравнению с составом препарата сравнения, допускается применять широко используемые (общепринятые, стандартные) вспомогательные вещества в обычных количествах, при этом следует привести в составе регистрационного досье анализ возможных взаимодействий, влияющих на характеристики биодоступности и (или) растворимости лекарственного препарата;

г) допускается использование вспомогательных веществ – гомологов парафина, при условии, что они выполняют функцию носителя или смягчающего вещества и не влияют на растворимость, термодинамическую активность или биодоступность действующего вещества и биофармацевтические характеристики лекарственного препарата;

д) для вспомогательных веществ, указанных в подпунктах «в» и «г» настоящего пункта допускается отличие номинального количественного

состава вспомогательных веществ в пределах $\pm 10\%$, для вспомогательных веществ;

е) введенное в состав исследуемого лекарственного препарата альтернативное вспомогательное вещество, не должно оказывать влияния на местную переносимость или безопасность. Необходимо подтвердить, что такие вспомогательные вещества не обладают любыми другими функциями или эффектом, влияющим на растворимость, термодинамическую биофармацевтические характеристики лекарственного препарата продукта. В таких случаях биоэвивер невозможно обосновать, и его применение не допускается.

134. Должно быть обеспечено соответствие исследуемого лекарственного препарата критериям приемлемости:

для количественных показателей качества 90%-ые доверительные интервалы для разницы средних исследуемого препарата и препарата сравнения должны находиться в границах критерия приемлемости, равного $\pm 10\%$ от средних значений соответствующих показателей качества препарата сравнения при условии, что распределение экспериментальных данных соответствует закону нормального распределения;

качественные показатели качества исследуемого препарата и препарата сравнения должны быть одинаковыми по своим результатам оценки;

135. Должно быть обеспечено подобие способа применения исследуемого лекарственного препарата препарату сравнения. Способ применения и используемые изделия для применения (дозирования, нанесения препарата) должны быть схожими и обеспечивать доставку идентичных доз исследуемого препарата и препарата сравнения при их

нанесении. Если в процессе применения происходит преобразование лекарственного препарата, остатки исследуемого препарата и препарата сравнения должны оставаться эквивалентными по своему качеству с точки зрения расширенной фармацевтической эквивалентности.

VI. Доказательство эквивалентности в отношении эффективности лекарственных препаратов для местного применения

1. Методы исследований эквивалентности эффективности

136. Для исследований эквивалентности взамен проведения клинического терапевтического исследования считаются пригодными следующие методы:

а) исследования кинетики проникновения:

исследование проникновения в кожу *in vitro* (в соответствии с приложением № 2 к настоящим Требованиям);

взятие проб рогового слоя (соскоб липкой лентой) (в соответствии с приложением № 3 к настоящим Требованиям);

исследование фармакокинетической биоэквивалентности.

Указанные исследования позволяют установить эквивалентность кинетики проникновения действующего вещества лекарственных препаратов, наносимых на неповрежденную кожу.

Исследования фармакокинетической биоэквивалентности с участием человека должны проводиться если действующее вещество имеет количественно определяемую системную биодоступность. Исследования проникновения в кожу *in vitro* следует проводить в случаях, когда действующее вещество диффундирует через кожу, позволяя количественно определить его в принимающей аналитической ячейке.

Взятие образцов рогового слоя (соскоб липкой лентой) пригодно в случаях, когда имеется достаточная количественно определяемая диффузия действующего вещества через роговой слой.

Другие методы исследований, такие как микродиализ и конфокальная рамановская микроскопия недостаточно изучены для использования в целях получения опорных данных об эквивалентности, но могут играть вспомогательную роль.

б) фармакодинамические исследования:

анализ вазоконстрикции для кортикостероидов;

исследования антисептических и антимикробных лекарственных препаратов.

Указанные исследования позволяют установить эквивалентность фармакодинамической активности действующего вещества лекарственных препаратов, наносимых на неповрежденную кожу. Фармакодинамические исследования для других лекарственных препаратов недостаточно использовались для получения опорных данных об эквивалентности, но могут играть вспомогательную роль. Модель должна быть в достаточной степени валидной, и должна быть показана ее связь с терапевтической ситуацией.

2. Общие факторы, учитываемые при обосновании биоэквивалентности

Вопросы вариабельности

137. Условия исследования должны быть стандартизованы, чтобы минимизировать вариабельность всех влияющих факторов, за исключением вариабельности связанной с исследуемыми лекарственными

препаратами. Следует проводить пилотные исследования, чтобы выработать и оптимизировать процедуры.

138. В исследованиях с применением однократной дозы, нанесение лекарственного препарата является значимым источником вариабельности. Процедура нанесения дозы (и процедура отбора проб при взятии образцов рогового слоя (соскоб липкой лентой)) должна:

быть удобной в выполнении и подробно описанной в процедурах исследования;

соответствовать процедуре применения лекарственного препарата указанной в общей характеристике препарата сравнения;

строго контролироваться, например с помощью использования трафаретов для нанесения или привлечения к процедуре одного или нескольких медицинских работников, прошедших специальную тренировку;

быть валидирована;

позволять однозначно определять фактически нанесенную дозу лекарственного препарата.

139. Длительность исследования должна быть достаточной, чтобы позволить количественно наблюдать диффузию, но оптимально ограниченной, чтобы минимизировать изменения в условиях исследования, которые могут возникать естественным образом, внося смещение в кинетические профили, например десквамация, утрата целостности кожи, обратная диффузия, случайные потери или перенос нанесенной дозы.

140. Поскольку методы изучения эквивалентности предусматривают несколько сложных для однотипного выполнения стадий, исследования

должны проводиться опытными сотрудниками, прошедшими специальную тренировку, и выполняться в строгом соответствии протоколом исследования и под контролем системы обеспечения качества исследовательского центра.

141. Исследования проникновения в кожу *in vitro* и взятия образцов рогового слоя (соскоб липкой лентой) должны включать в себя негативные контроли, которые не эквивалентны исследуемому лекарственному препарату и препарату сравнения.

142. Межиндивидуальную или междонорскую вариабельность кожи необходимо минимизировать при помощи перекрестного дизайна исследования.

143. В случае исследований проникновения в кожу *in vitro* и взятия образцов рогового слоя (соскоб липкой лентой) исследуемый препарат, препарат сравнения и негативный контроль необходимо исследовать на одной и той же группе добровольцев или донорской кожи.

144. В отношении лекарственных препаратов с низкой дозировкой и ограниченной диффузией очень низкие концентрации действующего вещества, ожидаемые в образцах, могут быть существенным источником вариабельности. Необходимо использовать чувствительные аналитические методики (например хроматографию с тандемной масс-спектрометрией).

145. Аналитические методики должны быть валидированы в соответствии с приложением № 6 к настоящим Правилам.

Доза лекарственного препарата

146. Применяемая в исследованиях эквивалентности доза лекарственного препарата должна быть обоснована с учетом:

массы наносимого действующего вещества;

массы или объема используемого лекарственного препарата;

участка (зоны) нанесения;

величины дозы, указанной в общей характеристике препарата сравнения.

147. Участок (зона) нанесения должна позволять обеспечить количественную оценку показателей абсорбции действующего вещества лекарственного препарата. Допускается, чтобы участок (зона) нанесения превышали размер участка нанесения, указанный в общей характеристике препарата сравнения, если это связано с необходимостью обеспечить требуемую аналитическую чувствительность методики анализа и не вызывает опасений с точки зрения безопасности субъектов исследования.

148. При проведении исследований *in vivo* необходимо обосновать выбор участка (зоны) кожи для нанесения лекарственного препарата.

Размеры выборки субъектов исследования

149. Количество субъектов исследования должно основываться на соответствующем расчете размера выборки и быть не менее 12 человек.

150. При проведении исследований проникновения в кожу *in vitro* численность доноров кожи может быть меньше 12 человек, если это обосновано заявителем.

151. При проведении исследований проникновения в кожу *in vitro* и взятия образцов рогового слоя (соскоб липкой лентой) необходимо использовать репликативный дизайн исследования. Минимальное число определений для каждого из исследуемых лекарственных препаратов

(исследуемый препарат и препарат сравнения) и контрольных продуктов должно быть не менее 24.

152. Количество временных точек и частота взятия проб для каждого субъекта исследования или повторности должны быть достаточными, чтобы охарактеризовать кинетический профиль действующего вещества и определить параметры эквивалентности.

Критерии приемлемости

153. Параметры эквивалентности соответствуют критериям приемлемости, при условии, что 90 %-ый доверительный интервал для отношения средних исследуемого препарата к препарату сравнения находится в интервале равном 80,00 – 125,00 %, если заявителем не обоснованы иные границы критериев приемлемости.

154. Расширение границ критериев приемлемости для 90 %-го доверительного интервала (максимально до 69,84 – 143,19 %) допускается в случае высокой внутрииндивидуальной или внутридонорской вариабельности, наблюдаемой для лекарственных препаратов с низкой дозировкой и ограниченной диффузией, если это клинически обосновано. Оценка расширенных критериев приемлемости выполняется в соответствии с подразделом 11 раздела III настоящих Правил.

Обеспечение качества в исследовательских лабораториях при оценке эквивалентности лекарственных препаратов для местного применения

155. Необходимо обеспечить, чтобы персонал лабораторий-исполнителя исследований обладал необходимой квалификацией в области биоаналитических исследований и чтобы в лаборатории была

внедрена эффективная система качества. Система качества лаборатории должна включать в себя:

декларацию соответствия лаборатории одной из систем качества;

проведение регулярных внутренних аудитов системы качества лаборатории в отношении ее технической оснащенности и валидности используемых методов с документированием результатов;

подтверждение квалификации персонала в порядке, установленном законодательством государства, в котором проводятся испытания.

3. Методики изучения кинетики проникновения

156. Изучение кинетики проникновения действующего вещества в кожу выполняется одним из трех методов:

исследование проникновения в кожу *in vitro* (в соответствии с приложением № 2 к настоящим Требованиям);

взятие проб рогового слоя (соскоб липкой лентой) (в соответствии с приложением № 3 к настоящим Требованиям);

исследование фармакокинетической биоэквивалентности.

4. Фармакодинамические исследования

Кортикостероиды

157. Анализ вазоконстрикции для кортикостероидов (проводимый в соответствии с приложением № 4 к настоящим Требованиям) допускается представлять в регистрационном досье в качестве замены исследования биоэквивалентности.

Кожные антисептики

158. Показатели качества и активности кожных антисептических лекарственных препаратов должны соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи по определению бактерицидной или фунгицидной активности антисептических лекарственных препаратов Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствующих статей фармакопей государств-членов.

159. Если способ применения антисептического лекарственного препарата в общей характеристике препарата сравнения указан нечетко или способ применения исследуемого антисептического лекарственного препарата является новым по отношению к способу применения препарата сравнения, необходимо выполнить исследования *in vivo* на добровольцах. В таких исследованиях проводят исследование эндогенной флоры добровольца на участках кожи до и после ее обработки антисептическими лекарственными препаратами. Критерии эквивалентности снижения показателей КОЕ выраженные в log-единицах должны быть обоснованы заявителем.

160. Если антисептический лекарственный препарат предназначен для применения перед проведением инвазивных медицинских процедур допускается представлять результаты оценки такого антисептического лекарственного препарата, выполненной в соответствии с требованиями актов органов Союза в сфере санитарного благополучия или соответствующих актов государств-членов.

Противомикробные лекарственные препараты
для лечения кожных инфекций

161. Исследования эквивалентности антисептического действия лекарственного препарата на инокулированную инфицирующей дозой кожу и ее последующей деколонизации *in vitro* допускается представлять в качестве доказательств эквивалентности эффективности действия антисептических лекарственных средств вместе с другими исследованиями эквивалентности при надлежащей валидации таких исследований.

VII. Эквивалентность в отношении безопасности лекарственных
препаратов для местного применения

162. Безопасность и местная переносимость могут быть подтверждены на основании научных медицинских данных в случае известного действующего вещества лекарственного препарата и использования в его составе только хорошо изученных вспомогательных веществ.

163. В случае если для таких лекарственных препаратов показана эквивалентность в отношении показателей качества, представление исследований эквивалентности безопасности и местной переносимости не требуется.

164. Эквивалентность, установленную в исследованиях эквивалентности кинетики проникновения допускается использовать в качестве подтверждения того, что количество действующего вещества, которое достигает места действия и (или) системной циркуляции при

применении исследуемого лекарственного препарата, аналогично препарату сравнения.

165. В отношении лекарственных препаратов для местного применения с локальным местом действия, действующее вещество которых обладает системной биодоступностью, исследования биоэквивалентности служат доказательством как эффективности, так и безопасности.

166. Положения настоящего раздела не применяются в отношении лекарственных препаратов с дозозависимой системной токсичностью. Для данной группы лекарственных препаратов необходимо провести исследования местной переносимости и клинической безопасности. Если для таких лекарственных препаратов системная экспозиция измерима и позволяет сделать вывод о том что она не выше чем у препарата сравнения, достаточно провести исследования биоэквивалентности, показывающие сходство профилей системной фармакокинетики этих лекарственных препаратов.

VIII. Специфические протоколы подтверждения биоэквивалентности для лекарственных препаратов для местного применения

167. Разработка специфических протоколов исследований биоэквивалентности, для лекарственных препаратов для местного применения, и выбор исследований биоэквивалентности должны учитывать следующие факторы:

лекарственную форму лекарственного препарата;

состав и фармацевтико-технологические параметры лекарственной формы лекарственного препарата;

растворение и высвобождение действующего вещества;
диффузию действующего вещества в кожу и место действия.

168. Необходимо представить и обосновать подготовленный специфичный протокол исследования биоэквивалентности для лекарственного препарата для местного применения, в который включены методы исследований и критерии их приемлемости. Такой специфичный протокол исследования должен быть подготовлен до начала проведения исследований биоэквивалентности. Необходимо предоставить все имеющиеся положительные и отрицательные данные по лекарственному препарату.

169. Вывод о биоэквивалентности по результатам изучения лекарственного препарата допускается делать, если полученные результаты исследования строго соответствуют априорно установленным критериям приемлемости в таком специфичном протоколе.

170. Специфичный протокол исследований биоэквивалентности, для лекарственного препарата для местного применения, должен содержать:

а) обоснование невозможности проведения клинического исследования терапевтической эквивалентности;

б) обоснование допустимости применения к лекарственному препарату положений настоящих Требований;

в) обоснование невозможности выполнить исследования эквивалентности в отношении безопасности;

г) результаты исследований расширенной фармацевтической эквивалентности и эквивалентности способа применения лекарственного препарата;

д) соответствующее исследование эквивалентности кинетики проникновения, если диффузия действующего вещества через кожу необходима для реализации эффективности и обоснование выбора метода исследования или исследований. В качестве альтернативы, допускается представить обоснование невозможности выполнения исследований эквивалентности кинетики проникновения;

е) результаты фармакодинамических исследований, если проведение таких исследований возможно для данного действующего вещества и является обоснованным с точки зрения оценки эквивалентности лекарственного препарата. Допускается использовать инновационные методики исследований если они надлежащим образом разработаны и валидированы.

IX. Биовейверы

1. Биовейвер, основанный на биофармацевтической системе классификации

171. Отказ от необходимости предоставления данных об эквивалентности кинетики проникновения или фармакодинамики приемлем в случае:

а) простых по составу и фармацевтико-технологическим параметрам лекарственных форм с однофазной основой, в которых действующее вещество находится в растворе или суспензии (например, кожные растворы, однофазные гели и мази, кожные суспензии);

б) если лекарственный препарат предназначен исключительно для нанесения действующего вещества на поверхность кожи, без его абсорбции. В таких случаях достаточно результатов исследований

расширенной фармацевтической эквивалентности, включая высвобождение действующего вещества *in vitro* для гелей, мазей и суспензий, и результатов исследований эквивалентности введения.

172. Исследования эквивалентности в отношении эффективности необходимы, если лекарственный препарат:

а) содержит в своем составе вспомогательные вещества, влияющие на биодоступность действующего вещества, биофармацевтические характеристики лекарственного препарата или усиливающие проникновение действующего вещества;

б) содержит в своем составе вспомогательные вещества сложного строения, для которых разные способы производства или классы чистоты могут влиять на биофармацевтические характеристики лекарственного препарата *in vivo* или стабильность действующего вещества;

в) имеет качественно другой состав вспомогательных веществ, отличающийся от препарата сравнения.

173. Предоставление данных исследований биоэквивалентности требуется, если лекарственные препараты имеют локальное место действия и действующее вещество обладает системной биодоступностью, которая может быть измерена количественно.

2. Биовейвер дозировок

174. Если на регистрацию заявляются несколько дозировок исследуемого лекарственного препарата, достаточно установить биоэквивалентность только одной дозировки, которая наиболее чувствительна в отношении обнаружения потенциальных различий между лекарственными препаратами в разных дозировках.

175. Если заявлено применение процедуры биоэвивера для дополнительной дозировки (дозировок) должны быть выполнены все следующие требования:

а) разные дозировки исследуемых лекарственных препаратов производятся при помощи одного и того же производственного процесса;

б) разные дозировки исследуемых лекарственных препаратов имеют одинаковый качественный состав;

в) качественный и количественный составы разных дозировок исследуемых лекарственных эквивалентны разным дозировкам препаратов сравнения;

г) установлена расширенная фармацевтическая эквивалентность между исследуемым лекарственным препаратом и препаратом сравнения в отношении всех дозировок.

Х. Пострегистрационные изменения

176. В случае любого предлагаемого пострегистрационного изменения необходимо выполнить оценку риска, чтобы определить его влияние на безопасность, эффективность и качество лекарственного препарата.

177. При проведении оценки риска необходимо также проанализировать риски, связанные с накоплением пострегистрационных изменений по отношению к первоначальному составу и способу производства лекарственного препарата.

178. В качестве оказывающих потенциальное существенное влияние на безопасность, эффективность и качество лекарственного препарата рассматриваются следующие изменения:

а) изменение физико-химического состояния и (или) термодинамической активности действующего вещества;

б) изменение, влияющее на характеристики растворения, высвобождения *in vitro*, кинетики проникновения лекарственного препарата *in vitro*;

в) изменение процесса производства (например, изменение критического параметра процесса).

179. При проведении исследований эквивалентности для обоснования пострегистрационных изменений должен быть использован препарат сравнения с определенным составом и фармацевтико-технологическими параметрами лекарственной формы, процессом производства, видом упаковки и т. д., который зарегистрирован в настоящее время и разрешен к медицинскому применению.

180. Если предлагаемое изменение соответствует критериям приемлемости расширенной фармацевтической эквивалентности для лекарственной формы, а также качественного и количественного состава лекарственного препарата достаточно подтвердить эквивалентность такого лекарственного препарата в соответствии с настоящими Требованиями, используя препарат-специфичный протокол эквивалентности с обоснованными методами исследований и границами критериев приемлемости.

181. Если предлагаемое изменение не соответствует критериям приемлемости расширенной фармацевтической эквивалентности для лекарственной формы или качественного и количественного состава, биоэквивалентность необходимо продемонстрировать, используя соответствующее клиническое исследование.

182. Во всех случаях изменение должно быть обосновано соответствующими и репрезентативными данными о сериях оригинала и предлагаемого изменения всех критичных показателей качества.

Приложение № 1

к Требованиям к качеству
и биоэквивалентности лекарственных
препаратов для местного применения
при нанесении на кожу и иных
способах локального применения

МЕТОДИКА
исследования на высвобождение *in vitro* (IVRT)

1. Общие требования к IVRT

Настоящее приложение содержит указания по методике проведения исследования на высвобождение *in vitro* (IVRT) для мягких лекарственных форм лекарственных препаратов (например, кремов или мазей) и суспензий.

Методика исследования IVRT, не применяется при изучении высвобождения действующих веществ из следующих лекарственных форм лекарственных препаратов для местного применения:

простые жидкие лекарственные формы в виде раствора;
порошки для местного применения
прочие нестандартные лекарственные формы для местного применения (например, пены).

В исследовании IVRT с «псевдобесконечным дозированием» с использованием диффузионных аналитических ячеек оценивается скорость и степень высвобождения действующего вещества из исследуемого лекарственного препарата.

В исследовании IVRT необходимо определить следующие параметры:

1) скорость высвобождения действующего вещества (R): тангенс угла наклона линейного участка кривой накопления высвобождаемого действующего вещества построенной в координатах – кумулятивный процент высвобождения (накопления) действующего вещества в зависимости от квадратного корня из значения времени высвобождения действующего вещества. Если линейный участок профиля высвобождения действующего вещества получить невозможно, исследование IVRT признается не валидным;

2) накапливающееся количество высвободившегося действующего вещества (A): выраженное в единицах массы действующего вещества на площадь поверхности высвобождения в последней временной точке взятия образцов на линейном участке профиля высвобождения;

3) время задержки высвобождения (если таковое имеется).

Исследование IVRT не моделирует поведение *in vivo* лекарственного препарата, но скорость (R) высвобождения является критическим показателем качества, который следует указывать в спецификации на выпуск и на конец срока годности (срока хранения) готового лекарственного препарата, если производителем не обосновано иное.

Границы критериев высвобождения высвобождения *in vitro* необходимо обосновывать по данным исследования высвобождения *in vitro*, проведенного для серий лекарственного препарата, прошедших клинические исследования и в отношении которых продемонстрирована удовлетворительная эффективность или эквивалентность.

Критерии приемлемости в спецификации на выпуск и спецификации на конец срока годности (срока хранения) должны быть одинаковыми. Допускается установление различных критериев приемлемости только в следующих случаях:

заявителем объяснены причины указания различных показателей критериев приемлемости исходя из аспектов качества лекарственного препарата и обоснованы ссылкой на результаты исследования серий лекарственного препарата, прошедших клинические исследования;

установлены более жесткие границы критериев приемлемости в спецификации на выпуск, чтобы гарантировать сохранение приемлемости показателей качества лекарственного препарата в границах критериев приемлемости в спецификации на конец срока годности (срока хранения).

Чтобы обосновать расширенную фармацевтическую эквивалентность, требуется представление результатов валидированного исследования на высвобождение *in vitro*.

2. Дизайн исследования IVRT

Следует провести пилотное исследование IVRT, сравнивающее исследуемый лекарственный препарат и препарат сравнения, чтобы подтвердить пригодность выбранной мембраны и валидировать экспериментальные условия.

Должен быть обоснован выбор всех следующих критических для проведения исследования IVRT факторов:

а) вид выбранной мембраны. Мембрана должна обеспечивать разделение исследуемого лекарственного препарата и среды в которую происходит высвобождение (далее – принимающая среда), а также

сохранение исследуемого лекарственного препарата неизменным на протяжении периода исследований. Мембрана не должна выступать как скорость-ограничивающий фактор высвобождения действующего вещества из лекарственной формы. Мембрана должна быть совместима с лекарственным препаратом и не связывать действующее вещество;

б) вид принимающей среды. Необходимо представить подтверждение сохранения условий ненасыщения (sink conditions) принимающей среды в течение всего периода исследований. Условия ненасыщения принимающей среды считаются приемлемыми в случае если максимальная концентрация действующего вещества в принимающей аналитической ячейке, достигающаяся во время эксперимента, не превышает 30 % от максимальной растворимости действующего вещества в принимающей среде. Условия ненасыщения принимающей среды создаются в объеме среды, который превышает объем насыщения не менее чем в 3 – 10 раз.

Необходимо минимизировать обратную диффузию действующего вещества из принимающей среды, чтобы избежать преобразования нанесенного лекарственного препарата. Значение рН принимающей среды должно оставаться постоянным на протяжении всего исследования IVRT;

в) время взятия проб. Необходимо установить регламент отбора проб по времени (отбор проб не реже чем через каждый час) и экспериментальные условия (такие как вид прибора, температура среды, скорость перемешивания). Продолжительность исследования IVRT должна быть достаточной, чтобы охарактеризовать профиль высвобождения, в идеале должно высвободиться по меньшей мере 70 % от нанесенного действующего вещества. Необходимо получить по меньшей

мере 6 временных точек на линейном отрезке профиля высвобождения действующего вещества, включая первый образец сразу после того, как диффузия действующего вещества достигла устойчивого состояния;

г) количество и способ нанесения лекарственного препарата. Количество и способ нанесения лекарственного препарата должны быть максимально постоянными (допускаются отличия не более чем $\pm 5\%$ между образцами) и валидированными, чтобы обеспечить однородное распределение этого препарата по мембране и достижение условий введения «псевдобесконечной дозы». Необходимо минимизировать влияние на условия исследования испарения лекарственного препарата;

д) используемые аналитические методики. Аналитические методики должны быть валидированными и достаточно чувствительными, чтобы количественно определить действующее вещество в принимающем растворе в различные временные точки.

3. Валидация методики исследования IVRT

В регистрационное досье необходимо включать отчет о валидации исследования IVRT и оценке его пригодности для контроля качества лекарственного препарата. Необходимо предоставить резюме разработки исследования IVRT и выбора условий исследований, обеспечивающих наиболее подходящую дискриминативную способность методики исследования.

Валидационный отчет должен включать в себя:

а) доказательство дискриминативной способности методики исследований в отношении следующих двух модификаций качества лекарственного препарата:

изменения концентрации действующего вещества – путем изучения зависимости скорости высвобождения действующего вещества как функции его концентрации в лекарственном препарате (не менее чем для 3 различных дозировок). Необходимо подтвердить линейность (с коэффициентом корреляции $r^2 > 0,90$) концентрации исследуемого лекарственного препарата и скорости высвобождения действующего вещества из него (R), в условиях когда действующее вещество полностью растворено. Для суспензий необходимо также установить и проанализировать зависимость между концентрацией действующего вещества и скоростью его высвобождения (R);

измененных по составу и фармацевтико-технологическим параметрам лекарственных форм лекарственного препарата с изменениями в критичных показателях качества – дискриминирующую мощность использованной методики необходимо подтвердить для таких показателей как распределение частиц действующего вещества по размеру или реологический профиль лекарственного препарата, а также для критичных переменных процесса производства или критичных переменных количественного состава вспомогательных веществ. Необходимо избегать полного исключения одного или более специфичных вспомогательных веществ из измененной по составу и фармацевтико-технологическим параметрам лекарственной формы препарата;

б) результаты изучения промежуточной прецизионности методики в отношении одной и той же серии лекарственного препарата выполненной разными операторами в разные дни (критерий приемлемости: $CV < 10 \%$).

в) результаты изучения устойчивости методики в отношении вариаций в скорости перемешивания, количестве наносимого лекарственного препарата, принимающей среды и ее температуры.

4. Представление данных о валидации методики исследования IVRT

Для первоначальной валидации методики или подтверждения эквивалентности необходимо использовать не менее 12 образцов на серию лекарственного препарата. В случае использования методики для рутинного контроля качества допускается использовать не менее 6 образцов.

Данные о профиле высвобождения *in vitro* действующего вещества необходимо предоставить в табличном и графическом форматах. Профили высвобождения действующего вещества должны быть представлены в координатах зависимости количества высвободившегося действующего вещества в единицах массы на единицу площади мембраны высвобождения от времени.

В случае применения расширенной фармацевтической эквивалентности:

а) зависимость кумулятивного высвобождения (накопления) действующего вещества от квадратного корня из значения его времени высвобождения должна быть линейной;

б) параметр R должен значительно отличаться от нуля;

в) 90 %-й доверительный интервал для отношения средних значений параметров (R) и (A) для исследуемого препарата и препарата сравнения

должен находиться в границах критерия приемлемости, равных 90 – 111 %;

г) время задержки высвобождения (если таковое имеется), должно быть одинаковым для исследуемого препарата и препарата сравнения (то есть отличия должны составлять не более ± 10 %).

Приложение № 2

к Требованиям к качеству
и биоэквивалентности лекарственных
препаратов для местного применения
при нанесении на кожу и иных
способах локального применения

МЕТОДИКА
исследования проникновения в кожу *in vitro* (IVPT)

1. Область применения исследований IVPT

Установление характеристического профиля проникновения лекарственного препарата с использованием дискриминативного испытания на проникновение *in vitro* (IVPT) применяется при контроле вносимых изменений в лекарственный препарат во время его жизненного цикла. Данное исследование с изучением кинетики проникновения действующего вещества в кожу допускается также проводить для обоснования эквивалентности исследуемого лекарственного препарата.

При проведении исследований эквивалентности сравниваются исследуемый препарат и препарат сравнения вместе с негативным контролем (например лекарственной формой препарата с составом соответствующей 50 %-й дозировке изучаемого лекарственного препарата и такими же фармацевтико-технологическими характеристиками).

2. Дизайн исследования

Чтобы минимизировать риск выполнения смещенной оценки эквивалентности, в протокол исследования включают методы ослепления и рандомизации (например, предусмотренные Руководством по общим вопросам клинических исследований (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11) или иные обоснованные заявителем).

Следует провести пилотное исследование IVPT, сравнивающее исследуемый и лекарственный препарат и препарат сравнения, чтобы подтвердить, что действующее вещество проникает в кожу и валидировать условия и критические факторы эксперимента (такие как используемый прибор, наносимая доза препарата, время взятия проб, скорость перемешивания и т. д.) и обосновать размер выборки доноров, требуемый для опорного исследования.

Должен быть обоснован выбор всех следующих критических для проведения исследования IVPT факторов:

а) вид выбранной мембраны. Следует использовать кожу взрослого человека *ex vivo*. Протокол исследования должен содержать заранее установленные и обоснованные критерии включения и невключения в исследование (такие как вид кожных лоскутов, анатомическая область их иссечения, условия и продолжительность хранения кожных лоскутов). Для иссечения кожного лоскута у донора не пригодны участки кожи с татуировками, любыми дерматологическими аномалиями или имеющие избыточное оволосение).

Допускается использовать разные техники иссечения кожных лоскутов. Необходимо подтвердить, что техника иссечения и хранения

кожных лоскутов не приводят к появлению артефактов аналитической методики и не нарушают барьерную функцию кожи. Не допускается иссекать кожный лоскут на всю толщину, поскольку это приводит к искусственной отсрочке проникновения действующего вещества, если заявителем не обоснована допустимость такого иссечения. В протоколе исследования необходимо описать толщину на которую иссекается кожный лоскут и технику разделения слоев кожного лоскута.

Целостность кожи необходимо проверять перед началом каждого эксперимента и после его окончания. Выбор вида исследования целостности кожи и критерии его приемлемости необходимо обосновать в протоколе и отчете по результатам исследования. Если предложены разные критерии приемлемости для оценки целостности кожи до начала и после окончания эксперимента возможность их применения должна быть обоснована заявителем и такие критерии должны применяться единообразно во всех параллельных экспериментах.

Необходимо получать кожные лоскуты от разных доноров. На кожный лоскут от одного и того же донора должен быть нанесен исследуемый препарат, препарат сравнения и препарат негативного контроля. Оптимальным выбором является нанесение этих препаратов на соседние участки в каждой повторности.

Число доноров кожи должно быть не менее 12 (не менее двух повторностей на донора).

Прибор для оценки проникновения в кожу должен обеспечивать температурный контроль в заданных пределах на протяжении всего эксперимента. Температура поверхности кожи должна быть стабильной и соответствовать диапазону 32 ± 1 °C;

б) выбор принимающей среды. Необходимо представить подтверждение сохранения условий ненасыщения (sink conditions) принимающей среды в соответствии с условиями, описанными для исследования IVRT в приложении № 1 к настоящим Требованиям.

Принимающая среда должна быть водной буферной системой, если заявителем не обосновано иное. Необходимо предоставить доказательство того, что выбранная принимающая среда не нарушает целостности кожного барьера на протяжении исследования.

Включение антимикробного средства в состав принимающей среды для минимизации потенциальной бактериальной декомпозиции кожной мембраны допускается, при условии, что оно не искажает физиологические свойства кожи или результаты анализа;

в) время взятия проб. Число временных точек взятия проб должно быть достаточным, чтобы получить поддающиеся интерпретации профили проникновения действующего вещества (то есть интервал времени отбора проб должен охватывать период с максимальной скоростью абсорбции действующего вещества и период с последующим снижением скорости абсорбции действующего вещества, на участках наибольшего изменения скорости абсорбции действующего вещества частота отбора проб должна быть выше). Продолжительность исследования должна составлять 24 часа. Если продолжительность исследования превышает 24 часа, необходимо доказать, что барьерная функция и целостность кожи сохраняются на том же уровне, что и в первые 24 часа эксперимента;

г) количество и способ нанесения лекарственного препарата. Наносимая доза лекарственного препарата должна находиться в диапазоне 2 – 15 мг/см² кожи и соответствовать режиму дозирования указанному в

общей характеристике лекарственного препарата, если не обосновано иное. Нанесение дозы должно быть валидировано, чтобы обеспечить воспроизводимость ($\pm 5\%$) и однородность распределения лекарственного препарата по кожной мембране. Донорский компартмент должен быть без окклюзии, если иное не предусмотрено общей характеристикой лекарственного препарата.

д) выявление и исключение потенциальной контаминации и (или) искажающих воздействий. Для выявления потенциальной контаминации и (или) искажающих воздействий следует взять несколько проб на анализ из каждой диффузионной аналитической ячейки до нанесения в нее исследуемых препаратов и поставить параллельный эксперимент с «холостой» контрольной кожей на которую не наносятся лекарственные препараты;

е) процедура ослепления. В протоколе исследования и заключительном отчете необходимо предоставить подробное описание процедуры ослепления. Упаковки исследуемого препарата, препарата сравнения и негативного контроля должны быть внешне идентичными, чтобы поддерживать надлежащий уровень ослепления участников исследования. Метод и схему рандомизации необходимо описать в протоколе исследования;

ж) используемые аналитические методики. Для лекарственного препарата с низкой дозировкой аналитические методики должны быть валидированы и достаточно чувствительны для количественного определения действующего вещества в принимающей среде в различные временные точки.

з) стабильность действующего вещества. Необходимо подтвердить стабильность действующего вещества в принимающей среде в течение всего периода исследования IVPT и хранения образца до анализа.

3. Валидация методики исследования IVPT

В регистрационное досье необходимо включать отчет о валидации исследования IVPT и оценке его пригодности для сравнения лекарственных препаратов.

Пригодность условий исследований необходимо подтвердить с использованием серий лекарственного препарата с разными показателями качества (негативный контроль) (например лекарственной формой препарата с составом соответствующей 50 %-й дозировке изучаемого лекарственного препарата и такими же фармацевтико-технологическими характеристиками), в отношении которого показаны статистическое отличие от исследуемых препаратов и неэквивалентность сравнения с ними.

Допускается использовать иные серии препарата с внесенными в них показательными изменениями по сравнению с изучаемым лекарственным препаратом. Подобные показательные изменения могут касаться количественного состава лекарственного препарата, фармацевтико-технологических параметров его лекарственной формы, критичных показателей качества и (или) использования незначительно модифицированных параметров производственного процесса. При выборе показателей качества для внесения изменений следует использовать имеющиеся данные о характеристиках действующего вещества, состава лекарственного препарата и фармацевтико-технологических параметрах

лекарственной формы лекарственного препарата. Необходимо избегать полного исключения одного или более специфичных вспомогательных веществ (например, усилителя проникновения, консервантов) из измененной по составу и фармацевтико-технологическим параметрам лекарственной формы препарата.

4. Представление данных

Данные исследования IVPT необходимо предоставить в табличном и графическом форматах. Все полученные индивидуальные данные и параметры необходимо представить для каждого изученного состава и фармацевтико-технологических параметров лекарственной формы готового лекарственного препарата вместе с обобщающими статистиками. Чтобы охарактеризовать профиль высвобождения, необходимо предоставить графики:

зависимости накопления действующего вещества, проникшего через единицу площади кожи (выраженного в единицах массы на см^2) от времени;

зависимости скорости абсорбции действующего вещества (выраженной в единицах массы на см^2 в час) от времени.

Необходимо определить и сравнить релевантные параметры проникновения, например максимальную скорость абсорбции (J_{\max}) и общее количество действующего вещества, проникшее в кожу к концу эксперимента (A_{total}).

В случае репликативного дизайна результаты, полученные на дублирующих участках у одного и того же донора, необходимо усреднить

(используя геометрическое среднее) перед проведением последующего анализа.

Параметры эквивалентности соответствуют критериям приемлемости, при условии что 90 %-ный доверительный интервал параметров эквивалентности (J_{\max}) и (A_{total}) рассчитанных для отношения средних испытуемого препарата к препарату сравнения находятся в интервале равном 80,00 – 125,00 %, если заявителем не обоснованы иные границы критериев приемлемости.

Расширение границ критериев приемлемости для 90 %-го доверительного интервала (максимально до 69,84 – 143,19 %) допускается в случае высокой внутрииндивидуальной вариабельности, наблюдаемой для лекарственных препаратов с низкой дозировкой и ограниченной диффузией, если это клинически обосновано. Оценка расширенных критериев приемлемости выполняется в соответствии с подразделом 11 раздела III настоящих Правил.

Исследование признается валидным исключительно при соблюдении следующих условий:

а) для критериев приемлемости параметров эквивалентности (J_{\max}) и (A_{total}):

90%-й доверительный интервал для отношения средних исследуемого лекарственного препарата к негативному контролю должен быть полностью вне интервала 80,00 – 125,00 %;

90%-й доверительный интервал для отношения средних препарата сравнения к негативному контролю должен быть полностью вне интервала 80,00 – 125,00 %;

б) для приведенных в отчете дополнительных параметров проникновения (время до максимальной скорости абсорбции (t_{\max}) и время задержки высвобождения) выполняются следующие условия:

время задержки высвобождения (если таковое имеется) для исследуемого препарата и препарата сравнения должно быть одинаковым (то есть отличия должны составлять не более $\pm 10\%$);

любые различия в параметрах проникновения должны быть оценены с точки зрения их влияния на эквивалентность.

в) установлен материальный баланс. Необходимо представить расчет:

накопленного количества действующего вещества, проникшего в принимающую среду (A_{total});

общего количества действующего вещества, удерживаемого (S_{total}) в образцах кожи;

количества действующего вещества, оставшегося на оборудовании применяемом для очистки или оборудовании используемом в эксперименте (R_{total}).

В случае, если общее накопление действующего вещества, проникшего в принимающую среду составляет 90 – 110 % не требуется никакого дополнительного обоснования материального баланса. В случае наличия значительной вариации показателей причины ее возникновения необходимо детально проанализировать и пояснить.

Допускается анализировать в отдельности количество действующего вещества, удерживаемого в разных слоях кожи (таких как роговой слой и эпидермис), чтобы оценить распределение действующего вещества в коже человека.

Приложение № 3

к Требованиям к качеству
и биоэквивалентности лекарственных
препаратов для местного применения
при нанесении на кожу и иных
способах локального применения

МЕТОДИКА
взятия проб рогового слоя (соскоб липкой лентой)

1. Общие положения

Настоящее дополнение содержит сведения об исследовании взятия проб рогового слоя (или соскоб липкой лентой (СЛЛ)) *in vivo* в отношении мягких лекарственных форм в качестве метода определения кинетики проникновения, чтобы показать эквивалентность, вместо проведения исследования терапевтической эквивалентности.

Исследование взятия проб рогового слоя является минимально инвазивной техникой, которая предусматривает последовательное удаление наружного слоя кожи (то есть рогового слоя) с использованием липких (адгезивных) лент после нанесения лекарственного препарата, содержащего действующее вещество.

Количество действующего вещества в роговом слое зависит от 3 основных процессов:

распределения действующего вещества из лекарственного препарата в роговом слое;

диффузии действующего вещества через роговой слой;

распределения действующего вещества из рогового слоя в жизнеспособные ткани.

Основное преимущество исследования методом соскоба липкой лентой состоит в том, что исследование проводится *in vivo* с полностью функционирующей микроциркуляцией кожи, в результате чего клиренс действующего вещества из кожи происходит беспрепятственно.

Данные исследования методом соскоба липкой лентой позволяют получить непосредственные данные и сведения о локальной биодоступности мягких лекарственных форм лекарственных препаратов, действующих на роговой слой или в нем (например противогрибковых лекарственных препаратов). В случаях если целевые места действия выходят за пределы рогового слоя, данные исследования методом соскоба липкой лентой могут позволить получить подходящую суррогатную оценку, чтобы охарактеризовать скорость и степень абсорбции лекарственного препарата действующего вещества подлежащими тканями.

Исследования методом соскоба липкой лентой *in vivo* применимы только к лекарственным препаратам, в случае когда происходит диффузия действующего вещества в роговой слой и сквозь него. Таким образом, исследование соскоба липкой лентой не следует использовать для исследований лекарственных препаратов, наносимых на значительно пораженную кожу (например, открытые раны, ожоги) или кожу недоношенного новорожденного. Кроме того, методика не пригодна для любых лекарственных препаратов, содержащих летучие действующие вещества или вещества, которые поступают преимущественно в придатки кожи (например, волосяные фолликулы, сальные железы).

2. Разработка и оптимизация методики

Исследование путем соскоба липкой лентой не является автоматизированной методикой, поэтому необходимо максимально стандартизировать экспериментальный дизайн.

Экспериментальные условия опорного исследования необходимо проанализировать и обосновать исходя из вида и особенностей изучаемых препаратов, а выбор условий осуществлять на основании пилотного исследования путем соскоба липкой лентой. Необходимо предоставить в регистрационном досье резюме разработки и оптимизации методики соскоба липкой лентой.

Во время пилотного исследования необходимо верифицировать и обосновать выбор следующих условий проведения исследования:

а) вид исследуемого участка кожи. Исследование по методике соскоба липкой лентой должно проводиться на здоровых участках нормальной кожи предплечья (ладонной поверхности) с адекватной барьерной функцией кожи. Необходимо сформулировать критерии включения и невключения в исследование объектов с разными состояниями кожи. Участки кожи с татуировками, любыми признаками дерматологических аномалий или имеющие существенное оволосение подлежат исключению из исследования. Необходимо установить процедуры подготовки и очистки участков кожи перед экспериментом и в процессе его проведения, чтобы участки вмешательства не повреждались процедурами очистки;

б) состояние исследуемого участка кожи. Целостность кожи необходимо определять до и после эксперимента. Для подтверждения целостности измеряют трансэпидермальную потерю воды (TEWL),

допускается применять иные методики подтверждения целостности, если их применение обосновано заявителем. Критерии приемлемости необходимо детально проанализировать и обосновать;

в) характер нанесения (аппликации). В связи со значимой внутрииндивидуальной вариабельностью сравниваемые препараты необходимо наносить на кожу одного и того же субъекта исследования. Необходимо также включить нанесение негативного контроля (в качестве которого не может выступать препарат сравнения), чтобы продемонстрировать достаточную дискриминирующую мощность методики. Следует ослеплять исследователя, отвечающего за нанесение исследуемого лекарственного препарата и соскоб липкой лентой, чтобы минимизировать смещение;

г) доза лекарственного препарата. Используемую в исследовании дозу лекарственного препарата необходимо определить, исходя из общей характеристики лекарственного препарата. Во время пилотного исследования дозу и участок кожи для нанесения дозы необходимо верифицировать, чтобы добиться количественно определяемой массы действующего вещества в роговом слое. Необходимо также установить технику дозирования, процедуры ослепления и рандомизации;

д) дизайн исследования. Необходимо использовать дизайн исследования с однократным применением дозы (то есть соскоб кожи выполняется после однократного нанесения исследуемого лекарственного препарата и препарата сравнения);

е) временные точки оценки результатов. Лекарственные препараты необходимо сравнивать в двух временных точках (одна на захват, одна на клиренс) у каждого субъекта исследования. Оптимальные времена захвата

и клиренса зависят от характеристик действующих веществ и лекарственной формы лекарственных препаратов и должны определяться во время пилотного исследования. Время захвата должно быть достаточно продолжительным, чтобы действующее вещество достигло устойчивой фазы диффузии. Допускается, чтобы время захвата было установлено экспериментально по результатам определения нескольких временных точек захвата и определением, с какого времени масса извлеченного из рогового слоя действующего вещества остается постоянной. Время клиренса должно быть достаточно продолжительным, чтобы обеспечить измеримый перенос действующего вещества из рогового слоя в жизнеспособную кожу (и глубжележащие ткани), но не должно превышать 48 часов, чтобы избежать любого эффекта слущивания кожи. Предпочтительно время клиренса, обеспечивающее по меньшей мере 25 %-ое снижение в массе действующего вещества, извлекаемого из рогового слоя, по отношению к таковой в фазе захвата. Во всех случаях временные точки взятия образцов следует тщательно продумывать и обосновывать;

ж) процедура удаления лекарственного препарата. после установленного времени захвата исследуемый лекарственный препарат следует удалить с поверхности кожи. Необходимо установить процедуру очистки, чтобы обеспечить эффективное удаление остаточного препарата с мест обработки перед соскобом;

з) характеристики липкой ленты. Выбранная липкая лента должна отвечать следующим требованиям:

не терять в массе при нанесении и притирании к поверхности кожи;
минимальные потеря и увеличение массы во время хранения;

действующее вещество легко выделяется из рогового слоя, прилипшего к ленте;

адгезив или другие компоненты ленты не искажают аналитическое количественное определение действующего вещества и сила адгезии должна быть такой, чтобы бóльшая часть рогового слоя удалялась при помощи достаточно небольшого числа липких лент (например, не более чем 30 лент).

и) характеристики взятой пробы. Используемая процедура соскоба липкой лентой должна обеспечивать, чтобы с каждого участка кожи была взята бóльшая часть рогового слоя ($\geq 75\%$). Необходимо установить минимальное и максимальное число лент, основываясь на измерениях трансэпидермальной потери воды (TEWL) или других релевантных критериях (например, восьмикратный прирост содержания действующего вещества по сравнению с исходным значением, остановка по вопросам безопасности);

к) используемые аналитические методы. При стандартном выполнении методики исследования действующее вещество сначала выделяется из липких лент, а затем количественно определяется в экстрагирующем растворителе (растворителях). Допускается использовать альтернативные методы экстракции и количественного определения, если обосновано. Необходимо продемонстрировать удовлетворительную производительность предлагаемого метода экстракции.

3. Дизайн исследования

Необходимо подготовить подробные стандартные операционные процедуры для проведения исследований методом соскоба липкой лентой,

чтобы обеспечить точный контроль дозирования, очистки, соскабливания, экстракции, количественного определения и других переменных исследования или потенциальных источников смещения в эксперименте. Критерии включения и невключения необходимо заранее сформулировать и четко описать в протоколе исследования.

В отношении исследований методом соскоба липкой лентой рекомендуется следующий дизайн исследования. Окончательно выработанный протокол исследования для каждого отдельного случая должен быть обоснован.

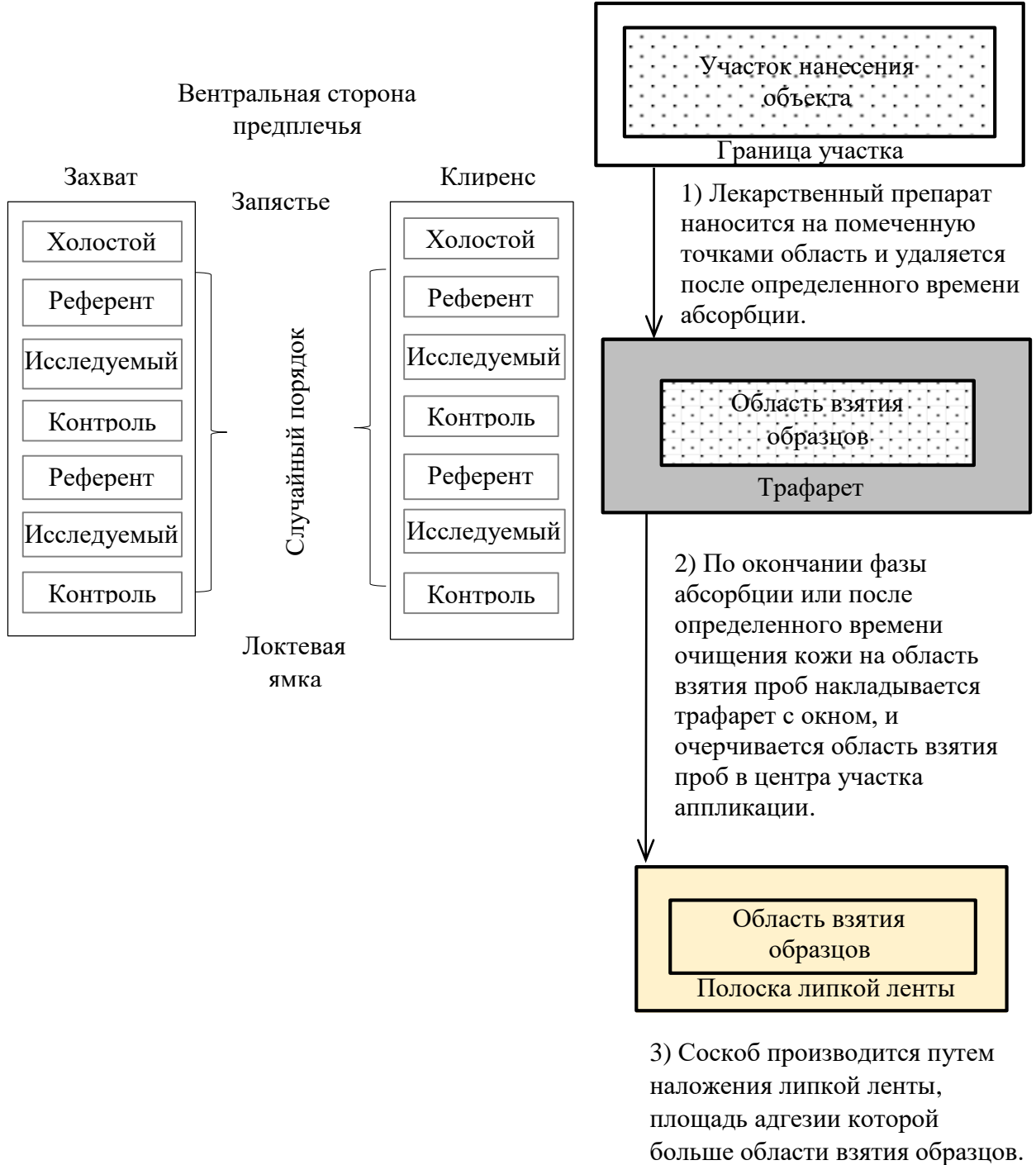


Рисунок 1. Общий вид участков несения объектов на предплечья субъектов исследования

Рисунок 2. Последовательность действий при выполнении соскоба в каждой зоне аппликации

Должен быть обоснован выбор всех следующих критических для проведения исследования факторов:

а) субъекты исследования. Исследования методом соскоба липкой лентой должны проводиться на здоровых добровольцах. Субъектов исследования необходимо скринировать на пригодность к участию в исследовании в соответствии с требованиями раздела 3 части III настоящих Правил;

б) обрабатываемый участок. Участок здоровой кожи вентральной поверхности предплечья должен иметь размер, достаточный для того, чтобы разместить по меньшей мере 6 участков нанесения. Необходимо убедиться в целостности кожи (например, путем измерения трансэпидермальной потери воды (TEWL)). На каждом предплечье должно быть одинаковое количество участков нанесения. Возможный вариант расположения участков нанесения представлен на рисунке 1;

в) численность субъектов исследования. Выбор числа субъектов исследования должен быть обоснован, исходя из вариабельности, которая оценена в пилотных исследованиях и является статистически значимой. Для подтверждения эквивалентности в исследование необходимо включить по меньшей мере 12 субъектов;

г) число повторностей. Необходимо предусмотреть по меньшей мере 2 участка нанесения на каждый лекарственный препарат (исследуемый препарат, препарат сравнения и негативный контроль) на предплечье. Одно предплечье следует использовать для образцов захвата, а другое – для клиренса;

д) наносимая доза лекарственного препарата. Лекарственные препараты необходимо наносить в заранее определенных дозах (допускаются отклонения не более $\pm 5\%$) и распределять равномерно по всем размеченным участкам нанесения. Холостые пробы необходимо брать с прилежащих участков кожи, чтобы убедиться в отсутствии фоновых концентраций действующего вещества или других соединений, которые могут исказить количественное определение действующего вещества в обрабатываемом роговом слое;

е) распределение участков нанесения. Порядок участков нанесения необходимо выбирать случайным образом, чтобы избежать искажения результатов исследования. Нанесение лекарственных препаратов на участки осуществляется поэтапно, так чтобы обеспечить требуемый интервал времени для взятия проб рогового слоя с каждого участка;

ж) условия нанесения. Следует использовать условия нанесения без окклюзионной повязки, если только такая повязка не указана в информации о лекарственном препарате или иным образом обоснована (например, чтобы предотвратить случайное удаление нанесенного лекарственного препарата);

з) условия удаления лекарственного препарата. Лекарственный препарат необходимо удалить со всех участков нанесения (захвата и клиренса) в конце фазы захвата. Общее время очистки необходимо минимизировать, чтобы исключить появление любых артефактов вызванных дальнейшей диффузией действующего вещества. Перед соскабливанием необходимо проверить целостность кожи обработанной зоны.

Участки «захвата» необходимо соскоблить липкой лентой сразу после удаления лекарственного препарата. Участки «клиренса» необходимо соскабливать липкой лентой в заранее установленные временные точки клиренса. Порядок действий на каждом участке нанесения и соотношение размеров участков нанесения и взятия образцов указаны на рисунке 2;

и) Точное количество требуемых лент необходимо определять, основываясь на измерениях трансэпидермальной потери воды (TEWL) соскабливаемой области и критериях останковки, установленных в пилотном исследовании.

к) используемые аналитические методы. Массу рогового слоя, удаляемую одной лентой, необходимо определять с использованием гравиметрического метода при помощи взвешивания лент до и после соскабливания. Допускается использовать альтернативные методы количественного определения рогового слоя, если они должным образом описаны и обоснованы заявителем в программе исследования и отчете по результатам исследования.

Необходимо проанализировать все липкие ленты с соскобом, снятые с каждого обработанного участка. Первые 2 ленты необходимо анализировать отдельно от оставшихся лент, чтобы можно было оценить какой вклад вносит действующее вещество с этих лент в общее количество извлекаемого действующего вещества. Чтобы повысить возможность аналитического обнаружения, последующие ленты можно объединить в группы (например, каждая группа, содержащая требуемое минимальное количество рогового слоя) для экстракции. Общую массу действующего вещества в роговом слое необходимо рассчитать как сумму масс,

выделенных из всех образцов липких лент. Для каждого обработанного участка необходимо определить материальный баланс, включая содержание действующего вещества, удаленное с поверхности при помощи очистки. Общее выделенное количество действующего вещества, равное 90 – 110 %, не требует обоснования для принятия решения об эквивалентности. В случае наличия значительной вариации показателей причины ее возникновения необходимо детально проанализировать и пояснить.

4. Валидация метода соскоба липкой лентой

Очистка поверхности кожи в конце периода нанесения перед соскабливанием липкой лентой важна и должна позволять удалять избыточное количество лекарственного препарата (то есть неабсорбированное действующее вещество) эффективно без непреднамеренного «вдавливания» действующего вещества в барьер. Процедура очистки обычно предусматривает быстрое и осторожное протирание кожи сухой или влажной салфеткой, ватными палочками и (или) свежими спиртовыми салфетками. В регистрационном досье должно быть представлено подтверждение, что очищающие компоненты не влияют на диффузию действующего вещества в роговой слой и сквозь него. Необходимо выполнить тщательную оценку и валидацию процедуры эффективной очистки кожи перед опорным исследованием (например, подтверждением удовлетворительного извлечения (> 90 %) лекарственного препарата, удаленного с поверхности кожи, и ничтожно малым содержанием действующего вещества (< 10 %), извлеченного в

соскобе очищенной кожи сразу после нанесения). Можно использовать другие способы валидации, если они должным образом обоснованы.

Биоаналитический метод, используемый для количественного определения действующего вещества в липких лентах, должен быть валидирован. Эффективность процедур экстракции (включая экстракцию липких лент группами) должна быть установлена, и должна быть подтверждена ее состоятельность до проведения опорного исследования.

Дискриминирующую мощность метода соскоба липкой лентой необходимо подтвердить с использованием серий исследуемого лекарственного препарата с разными показателями качества (негативный контроль) (например лекарственной формой препарата с составом соответствующей 50 %-й дозировке изучаемого лекарственного препарата и такими же фармацевтико-технологическими характеристиками), в отношении которого показаны статистическое отличие от исследуемых препаратов и неэквивалентность сравнения с ними. Аналитические методы для определения содержания действующего вещества в роговом слое, соскобленном липкой лентой, должны быть валидированы в соответствии с приложением № 6 к настоящим Правилам.

5. Анализ данных и их статистическая оценка

Необходимо сообщить данные от всех субъектов исследования и проанализировать валидность и вариабельность результатов. Все субъекты исследования и участки нанесения, подвергшиеся вмешательству, должны быть включены в статистический анализ. Разрешенные основания для исключения должны быть установлены в протоколе исследования.

Исключение данных на основании статистического анализа или из одних только кинетических соображений не приемлемо.

Для каждого лекарственного препарата необходимо репортировать толщину удаленного рогового слоя, количество использованных лент и окончательное значение трансэпидермальной потери воды (TEWL), измеренное во время как захвата, так и клиренса. Любые различия в этих параметрах между исследуемым лекарственным препаратом и препаратом сравнения необходимо обсудить с точки зрения эквивалентности.

Необходимо представить график зависимости содержания действующего вещества в роговом слое для каждого участка нанесения (например, содержание действующего вещества в каждой ленте с соскобом рогового слоя (одной или сгруппированной)) по отношению к глубине рогового слоя.

Дублирующие измерения для каждого лекарственного препарата у каждого субъекта исследования необходимо усреднить (популяционное геометрическое среднее) перед анализом.

Для сравнения лекарственных препаратов параметры эквивалентности: массу действующего вещества, извлеченного из участков захвата (M_{uptake}) и клиренса ($M_{\text{clearance}}$), необходимо статистически сравнить в соответствии с требованиями настоящих Правилами.

Критериями приемлемости для параметров эквивалентности (M_{uptake}) и ($M_{\text{clearance}}$) являются:

90 %-й доверительный интервал для отношения средних исследуемого препарата и препарата сравнения должен находиться в интервале приемлемости, равном 80,00 – 125,00 %, если не обосновано иное.

Расширенные границы 90 %-го доверительного интервала (максимум до 69,84 – 143,19 %) могут быть приняты в случае высокой внутрииндивидуальной вариабельности, наблюдаемой в отношении лекарственных препаратов с низкой дозировкой и ограниченной диффузией и если их применение клинически обосновано. Для применения расширенных границ необходимо выполнить условия, приведенные в разделе 11 части III настоящих Правил.

Для обеспечения валидности исследования должны выполняться следующие критерии:

Критерии приемлемости для параметров эквивалентности (M_{uptake}) и ($M_{clearance}$):

(1) 90 % доверительный интервал для отношения средних показателей M_{uptake} и $M_{clearance}$ исследуемого лекарственного препарата и негативного контроля $\left(\frac{M_{uptake,T}}{M_{uptake,C}}\right)$ и $\left(\frac{M_{clearance,T}}{M_{clearance,C}}\right)$ должен находиться полностью вне интервала 80,00 – 125,00 %.

(2) 90 % доверительный интервал для отношения средних показателей M_{uptake} и $M_{clearance}$ препарата сравнения и негативного контроля $\left(\frac{M_{uptake,R}}{M_{uptake,C}}\right)$ и $\left(\frac{M_{clearance,R}}{M_{clearance,C}}\right)$ должен находиться полностью вне интервала 80,00 – 125,00 %.

(3) 90 % доверительный интервал отношения среднего показателя $M_{clearance}$ исследуемого лекарственного препарата к M_{uptake} препарата сравнения $\left(\frac{M_{clearance,T}}{M_{uptake,R}}\right)$ должен быть полностью менее значения 1,0

(4) 90 % доверительный интервал отношения среднего показателя $M_{\text{clearance}}$ препарата сравнения к M_{uptake} для этого препарата сравнения $(\frac{M_{\text{clearance},R}}{M_{\text{uptake},R}})$ должен быть полностью менее значения 1,0

Необходимо предоставить итоговые выводы исследования. Они должны сопровождаться обсуждением полученных результатов с научной точки зрения и возможной клинической интерпретацией данных соскоба липкой лентой.

Приложение № 4

к Требованиям к качеству
и биоэквивалентности лекарственных
препаратов для местного применения
при нанесении на кожу и иных
способах локального применения

МЕТОДИКА
анализа вазоконстрикции для кортикостероидов

В дополнение к требованиям, приведенным в приложении № 9 к настоящим Правилам, при организации и проведении исследования на анализ вазоконстрикции для кортикостероидных лекарственных препаратов необходимо обеспечить выполнение следующих условий:

а) предоставить в регистрационном досье описание протокола анализа;

б) выполнить пилотное исследование с оценкой зависимости «продолжительность воздействия дозы – ответ» *in vivo*, чтобы определить критические показатели исследования для определения параметров эквивалентности, которые будут использоваться в опорном исследовании эквивалентности.

Использованные критерии включения и невключения в исследования добровольцев необходимо указать в отчетной документации и соблюдать их выполнение в пилотном и в опорном исследованиях;

в) включать в исследование здорового добровольца с адекватной вазоконстрикцией на топические кортикостероиды.

Исследуемый лекарственный препарат, носитель, препарат сравнения и контроль без нанесения необходимо в случайном порядке распределить по участкам нанесения вентральной поверхности предплечья.

Исследование должно быть соответствующим образом ослеплено.

В опорное исследование необходимо включить как минимум 12 субъектов.

Вазоконстрикторную реакцию необходимо определять на исходном уровне (до нанесения лекарственного препарата), в момент удаления лекарственного препарата и несколько раз после удаления лекарственного препарата (например, через 2, 4, 6, 19, 24 часа).

Необходимо следить за динамикой ответа вплоть до возвращения к исходному состоянию, чтобы обеспечить наблюдение максимального фармакодинамического ответа. Анализ необходимо оптимизировать с тем, чтобы лекарственные препараты сравнивались на линейном отрезке кривой побледнения кожи. Перед исследованием необходимо исследовать несколько временных точек нанесения. Необходимо определить нижний предел чувствительности методики.

Вазоконстрикторную реакцию необходимо определять в нескольких временных точках и генерировать данные AUC. Единственная временная точка для оценивания вазоконстрикторной реакции неприемлема.

Измерение вазоконстрикторной реакции необходимо выполнять с использованием хромометра или других методов, более чувствительных чем визуальное оценивание, и посредством второй клинической оценки независимым наблюдателем.».
