

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

ПРИЛОЖЕНИЕ № 10
к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках Евразийского
экономического союза

РУКОВОДСТВО
по фармакокинетическому и клиническому изучению
биоэквивалентности лекарственных препаратов
с модифицированным высвобождением

I. Введение

1. Приложение к Правилам проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (далее – Приложение) по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением (далее – Приложение) разработано с целью гармонизации законодательства международных договоров и актов, составляющих право Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС, Союз) в области обращения лекарственных средств, с законодательством Европейского союза в этой области.

2. Цель настоящего Руководства – характеристика исследований, необходимых для определения эффективности, безопасности, биофармацевтических и фармакокинетических свойств лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением после приема внутрь, внутримышечного и подкожного введения и трансдермальных лекарственных форм у человека, а также установление общих принципов планирования, проведения и оценки результатов таких исследований.

3. Каждое из обстоятельств, при которых может быть разработан лекарственный препарат с модифицированным высвобождением, требует отдельных рекомендаций и стандартов. Эти обстоятельства делятся на три группы:

регистрация лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением новых химических соединений;

регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, действующее вещество которого зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения (например, препарат с обычным высвобождением);

упрощенная регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, ссылающейся на лекарственный препарат с модифицированным высвобождением, находящийся на рынке, например, регистрация в качестве воспроизведенного или гибридного лекарственного препарата.

4. Настоящее Приложение содержит также рекомендации по исследованиям биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с пролонгированным и отсроченным высвобождением.

5. В каждом конкретном случае должны быть определены виды и количество выполняемых исследований с учетом свойств, области применения, лекарственной формы и предполагаемого терапевтического применения лекарственного препарата.

II. Определения

6. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«внутримышечный (подкожный) депо-препарат» (depot formulation) – препарат для внутримышечного или подкожного введения, высвобождающий действующее вещество непрерывно в течение определенного периода времени. К подкожным препаратам относят имплантаты;

«лекарственная форма с двухфазным высвобождением» (biphase release formulation) – лекарственная форма, у которой в первую фазу осуществляется быстрое высвобождение части дозы, обеспечивающей терапевтическую концентрацию действующего вещества в течение короткого периода времени после применения. В течение второй продленной фазы происходит высвобождение части дозы, необходимой для поддержания эффективной терапевтической концентрации действующего вещества в течение продолжительного периода времени;

«лекарственная форма с обычным высвобождением» (immediate release dosage form, immediate release formulation) – лекарственная форма, у которой скорость и (или) время и (или) место высвобождения активной фармацевтической субстанции не модифицируются введением специальных вспомогательных веществ и (или) применением особой технологии производства;

«лекарственная форма с отсроченным высвобождением» (delayed release dosage form, delayed release formulation) – лекарственная форма, у которой высвобождение действующего вещества является отложенным на определенный период времени после применения дозы. Последующее высвобождение аналогично тому для лекарственной формы с обычным высвобождением;

«лекарственная форма с пульсирующим (прерывистым) высвобождением» (pulsatile release dosage form) – лекарственная форма с мгновенным высвобождением действующего вещества через определенные интервалы времени;

«многоединичная лекарственная форма» (multiple-unit dosage form) – лекарственная форма, содержащая множество единиц (например, пеллет или гранул), каждая из которых содержит вспомогательные вещества, контролирующие высвобождение, например, в желатиновой капсуле или спрессованные в таблетку»;

«одиничная лекарственная форма» (single-unit dosage form) – лекарственная форма, состоящая только из одной единицы, например, осмотическая таблетка;

«пластырь трансдермальный» (transdermal patch, transdermal drug delivery system) – мягкая форма лекарственного препарата различного размера, содержащая одно или более действующих веществ, наносимая на неповрежденную кожу для достижения системной доступности. Существуют два основных типа пластырей трансдермальных в зависимости от способа распределения действующего вещества в компонентах пластыря:

матричные, с высвобождением действующего вещества путем диффузии;

резервуарные, с контролируемым мембраной высвобождением действующего вещества из жидкой камеры.

III. Основание разработки

7. Разработка лекарственного препарата с модифицированным высвобождением действующего вещества должна основываться на четко определенной клинической необходимости (например, повышения восприимчивости и (или) безопасности пациентов) и на единстве физиологических, фармакодинамических и фармакокинетических принципов.

8. Регистрационное досье должно содержать полное обоснование: физической формы препарата с модифицированным высвобождением и механизма высвобождения;

выбора лекарственной формы, с описанием функциональных характеристик препарата *in vitro* и *in vivo*;

выбора содержания действующего вещества в единице лекарственной формы;

клинического обоснования новой лекарственной формы, в особенности в связи с предлагаемыми показаниями к применению и режимом дозирования.

1. Клиническое обоснование

9. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением приемлема, если действующее вещество способно обеспечивать желаемый клинический эффект при фармакокинетическом профиле, отличающемся от достигаемого профиля при применении

лекарственной формы с обычным высвобождением. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением может иметь ряд преимуществ по сравнению с лекарственной формой с обычным высвобождением. Например:

уменьшенными колебаниями (флуктуациями) плазменной концентрации препарата, способными обеспечить более продолжительные эффекты и (или) уменьшенную частоту возникновения случаев и (или) интенсивность нежелательных реакций;

меньшей частотой применения и потенциальным повышением восприимчивости пациентами;

другим, путем введения (внутримышечный, подкожный или с использованием трансдермальных пластырей) (за исключением приема внутрь).

10. Лекарственная форма с двухфазным модифицированным высвобождением целесообразна при необходимости быстрого начала действия с последующим пролонгированным высвобождением.

11. Разработка лекарственной формы с отсроченным высвобождением целесообразна для защиты действующего вещества от кислой среды желудка, для защиты желудка от действующего вещества, или если высвобождение действующего вещества предусмотрено в определенном сегменте кишечника.

12. Разработка лекарственной формы с пульсирующим высвобождением целесообразна, если лечение требует коррекции с учетом суточного (циркадного) ритма имеющегося состояния или при необходимости введения с низкой частотой, а для достижения эффективности необходим колеблющийся профиль плазменной

концентрации, свойственный лекарственной форме с обычным высвобождением.

2. Вопросы применения и режим дозирования

13. Условия введения лекарственной формы с модифицированным высвобождением и, если приемлемо, ее применение вместе с лекарственной формой с обычным высвобождением, необходимо четко изложить в следующих случаях:

в начале лечения;

при необходимости подбора дозы;

для поддержания терапевтического эффекта;

при лечении острых заболеваний;

для особых групп населения (пожилые люди, дети и пациенты с почечной или печеночной недостаточностью).

Необходимо обосновать отсутствие дозировок лекарственных форм с модифицированным высвобождением, охватывающих все необходимые уровни доз (например, низкие дозы для специальных групп населения).

При необходимости следует дать рекомендации по замене лекарственных форм с обычным высвобождением на лекарственные формы с модифицированным высвобождением. Если применимо, необходимо дать специальные рекомендации, обеспечивающие оптимальные условия применения (например, указания не жевать или не разрушать таблетки).

IV. Исследования лекарственных форм с модифицированным высвобождением, содержащих новые химические соединения в качестве действующих веществ

14. Если новое химическое соединение входит в качестве действующего вещества в состав разрабатываемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, регистрационное досье должно содержать соответствующие фармацевтические и химические данные, необходимые доклинические исследования и полный комплект клинических данных.

1. Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением нового химического соединения для приема внутрь

15. Новое химическое соединение, входящее в качестве действующего вещества в состав разрабатываемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, требует представления всех фармакокинетических данных. Дополнительная документация, специфичная для лекарственной формы с модифицированным высвобождением, включает данные исследований, направленных на оценку факторов, влияющих на биофармацевтические характеристики препарата с модифицированным высвобождением (подраздел 1 раздела V).

16. Для предотвращения дублирования исследований (например, дозовой и временной зависимости), рекомендуется в период клинической разработки проводить фармакокинетические исследования лекарственной формы с модифицированным высвобождением как можно раньше. Начальные исследования I фазы разработки (например, исследования, впервые проводимые у человека), проводят, используя

раствор для приема внутрь или лекарственный препарат с обычным высвобождением, в ходе которых получают основные фармакокинетические характеристики действующего вещества (t_{max} , V_d , Cl , терминальный период полувыведения, путь (пути) выведения). Исследования взаимодействия лекарственных средств и исследования в особых группах населения предпочтительно проводить, используя лекарственный препарат с модифицированным высвобождением. В дополнение к обычным фармакокинетическим исследованиям, необходимым для любого нового лекарственного препарата (например, определение фармакокинетических параметров при однократном и многократном введении доз, а также, при необходимости, влияние пищи и пропорциональность дозы), необходимо описать механизм контроля высвобождения действующего вещества. Это, как правило, осуществляется в ходе исследований биоэквивалентности (относительной биодоступности), выполняемых с использованием различных составов, в которых, например, изменяется количество вспомогательного вещества, контролирующего высвобождение. Если возможно, полученные *in vivo* фармакокинетические профили рекомендуется сопоставить с профилями высвобождения действующего вещества *in vitro* (дополнение 2).

Исследования влияния пищи на лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь

17. Взаимодействие с пищей может быть обусловлено действующим веществом или препаратом, последнее наиболее важно для препаратов с модифицированным высвобождением.

18. Оптимальные экспериментальные условия исследования влияния пищи включают употребление очень жирной пищи непосредственно перед приемом препарата (подраздел 1 раздела V).

19. Исследования влияния пищи на новые препараты с модифицированным высвобождением рекомендуется проводить на ранних этапах разработки, чтобы в исследования клинической эффективности и безопасности можно было включить соответствующие рекомендации по применению препарата по отношению к приему пищи. Это также важно для безопасности, поскольку оценить перспективный риск быстрого высвобождения дозы необходимо перед началом исследований эффективности и безопасности.

20. Для оценки влияния пищи на абсорбцию действующего вещества нового лекарственного препарата иногда достаточно провести перекрестное исследование в двух группах (прием лекарственного препарата с модифицированным высвобождением натощак и после приема пищи). При наличии клинически значимого влияния пищи на лекарственный препарат с модифицированным высвобождением, может потребоваться дополнительное исследование (исследования) с использованием раствора для приема внутрь для оценки того, относится влияние пищи к лекарственному препарату, форме или к действующему веществу. В этом случае можно провести перекрестное исследование в четырех группах: Лекарственный препарат с модифицированным высвобождением после приема пищи и натощак в сравнении с раствором для приема внутрь с (или препаратом с обычным высвобождением, если не представляется возможным использовать раствор), принимаемого после употребления пищи и натощак.

21. При наличии клинически значимого влияния пищи для разработки рекомендаций по дозированию могут потребоваться дополнительные исследования взаимодействия лекарственного препарата с пищей, например, исследования влияния различных видов пищи относительно ее калорийности и состава, направленные на установление влияния пищи, потребляемой в определенные периоды времени до и после приема лекарственного препарата, и т. д.

2. Фармакокинетические исследования пластырей трансдермальных

22. Если новое химическое действующее вещество разрабатывается для применения в составе пластыря трансдермального, регистрационное досье должно содержать соответствующие фармацевтические и химические данные, необходимые доклинические исследования, а также и полный комплект клинических данных.

23. В целом, кинетика доставки действующего вещества из пластыря трансдермального определяется взаимодействием между действующим веществом, вспомогательными веществами препарата и кожей. Для оценки характеристик диффузии действующего вещества и лимитирующей скорости стадии, определяющей системную биодоступность (например, высвобождение и (или) накопление кожей действующего вещества), и (или) другие соответствующие свойства лекарственного препарата, необходимо провести исследования *in vitro* и *in vivo*. Фармакокинетические исследования должны включать исследования по однократному и многократному введению доз, учитывающие определенные аспекты, например:

зависимость абсорбции, от места нанесения;

колебание (флуктуацию) концентраций;

латентный период;

профиль «концентрация – время» после удаления пластыря трансдермального.

Желательно установить связь между свойствами *in vitro* и *in vivo* (IVIVC). В случае разработки нескольких дозировок, необходимо соответствующим образом исследовать пропорциональность дозы (подраздел 1 раздела V).

24. В дополнение к стандартным исследованиям I фазы, необходимо исследовать:

раздражение кожи;

сенсibiliзацию (см. дополнение 1);

фототоксичность и адгезивность пластыря трансдермального (см. дополнение 4).

При оценке адгезивности пластыря трансдермального необходимо учесть влияние внешних факторов (например, температуры, солнцезащитных кремов). Как правило, пластыри трансдермальные предназначены для доставки действующих веществ пожилым людям. Следовательно, испытания необходимо проводить с участием лиц с состоянием кожи, аналогичным ожидаемому состоянию кожи у пациентов. Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) к лекарственному препарату должна содержать конкретные инструкции по применению в особых случаях (например, в сауне). Для предотвращения ошибок применения пластырей трансдермальных (например, плохое зрение), разработка незаметных пластырей трансдермальных должна рассматриваться консервативно. В таких

случаях для увеличения заметности, рекомендуется наносить на пластырь видимые чернила.

3. Фармакокинетические исследования внутримышечных (подкожных) депо-препаратов

25. Кинетика внутримышечных (подкожных) депо-препаратов определяется взаимодействием действующего вещества лекарственного препарата и мышечной ткани. Для оценки характеристик диффузии действующего вещества из внутримышечного (подкожного) депо и лимитирующей скорости стадии, определяющей системную биодоступность, например, высвобождения действующего вещества из кожного резервуара и (или) обстоятельств, опосредованных препаратом, необходимо провести исследования *in vitro* и *in vivo*. Фармакокинетические исследования должны включать в себя исследования с однократным и многократным введением дозы, учитывающие определенные аспекты (например, зависимость абсорбции от места применения, колебание (флуктуацию) концентрации, латентный период). Рекомендуется установить связь между свойствами *in vitro* и *in vivo* (IVIVC). В случае применения нескольких дозировок, необходимо соответствующим образом исследовать пропорциональность дозы.

V. Исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением, действующее вещество которой зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

26. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением разрабатываются на основе существующей зависимости между фармакологическим (токсикологическим) ответом и характеристиками

системной экспозиции действующего вещества и (или) метаболита (метаболитов). Следовательно, цель разработки лекарственной формы с модифицированным высвобождением, в большинстве случаев, состоит в достижении общей экспозиции (AUC) действующего вещества, аналогичной с лекарственной формой с обычным высвобождением. Необязательно, чтобы применялись те же номинальные дозы, поскольку лекарственная форма с модифицированным высвобождением может иметь другой уровень абсорбции или метаболизма.

27. В целом, лекарственные формы с модифицированным высвобождением не являются биоэквивалентными соответствующей лекарственной форме с обычным высвобождением. Вследствие этого, применение только фармакокинетических данных может быть недостаточным для оценки соотношения «польза – риск» лекарственной формы с модифицированным высвобождением по сравнению с соответствующими дозами обычной лекарственной формы. В отсутствие иного обоснования, как правило, необходимо получить дополнительные клинические данные, указанные в подразделе 2 раздела V.

28. В случае, когда дозировка новой лекарственной формы с модифицированным высвобождением отличается от дозировки, зарегистрированной для лекарственной формы с обычным высвобождением, это отличие и последующий другой возможный режим дозирования следует четко указать в общей характеристике лекарственного препарата, листке-вкладыше и маркировке, равно как и наиболее важные обычные меры минимизации рисков для предотвращения ошибок применения. Заявитель должен подтвердить, что польза новой лекарственной формы превышает потенциальные

риски), характерные данному препарату (например, неправильное применение).

29. Новый препарат необходимо охарактеризовать в соответствующих фармакокинетических, фармакодинамических и клинических исследованиях эффективности (безопасности) при однократном и многократном введении доз. В некоторых случаях могут потребоваться дополнительные исследования (например, если препарат с модифицированным высвобождением применяется с помощью нового пути введения могут быть необходимыми фармакокинетические исследования для характеристики метаболического профиля).

30. Токсикологические, фармакологические или клинические испытания для определения существенных свойств действующего вещества не требуются при условии, что препараты с модифицированным и обычным высвобождением приводят к подобной общей экспозиции действующего вещества (метаболитов).

31. Зарегистрированный препарат с обычным высвобождением, содержащий то же действующее вещество, является референтным препаратом. Референтный лекарственный препарат следует использовать в фармакокинетических и терапевтических исследованиях до тех пор, пока не будет установлено, что различия между референтным и исследуемым лекарственными препаратами не влияют на характеристики высвобождения и биодоступности.

1. Фармакокинетические исследования

32. Цель фармакокинетических исследований заключается в характеристике *in vivo* лекарственного препарата с модифицированным высвобождением путем определения:

скорости и степени абсорбции;
колебания (флуктуации) концентрации действующего вещества в равновесном состоянии;
вариабельности между индивидуумами фармакокинетики, обусловленной составом препарата;
пропорциональности дозы;
факторов, влияющих на функциональные характеристики лекарственного препарата с модифицированным высвобождением;
риска непредвиденных характеристик высвобождения (например, быстрого высвобождения дозы).

33. Исследования основываются на измерениях концентрации действующего вещества и (или) метаболита, а в некоторых случаях в сочетании с определением острого фармакодинамического эффекта. В связи с существенным влиянием состава лекарственного препарата требования к метаболитам, содержащиеся в Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (далее – Правила проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов), в этом случае не применимы. Необходимо определять концентрацию метаболитов, поскольку изменение скорости абсорбции или пути введения может изменить степень и путь метаболизма.

34. Исследования проводят с участием здоровых добровольцев или, из соображений безопасности, с участием пациентов.

35. При проведении исследований с многократным введением дозы, необходимо подтвердить достижение равновесного состояния. Достижение равновесного состояния, в отсутствие иного обоснования, определяется сравнением, по меньшей мере, 3 предварительно

установленных концентраций перед введением каждой дозы лекарственного препарата. Исследования с многократным введением дозы не требуются в случае отсутствия накопления (т. е. несущественного содержания в конце периода дозирования), основанного на критериях, приведенных в подразделе 1 раздела VI.

36. В отношении сопутствующего приема пищи необходимо провести исследование биоэквивалентности с многократным введением дозы при условиях, указанных в общей характеристике лекарственного препарата, до достижения равновесного состояния. Если в общей характеристике лекарственного препарата устанавливается определенный период времени приема пищи по отношению к введению лекарственного препарата, этот период времени должен применяться на протяжении всего исследования, в том числе в день определения фармакокинетических профилей. Если в общей характеристике лекарственного препарата рекомендуется принимать лекарственный препарат в состоянии натощак (без определения пределов времени) или независимо от приема пищи, в день определения фармакокинетических профилей следует использовать худший вариант приема лекарственного препарата натощак (например, натощак утром и в течение 4 часов без еды после приема препарата). Если в общей характеристике лекарственного препарата рекомендуется принимать лекарственный препарат после приема пищи, на протяжении всего исследования, включая дни определения фармакокинетических профилей, необходимо принимать пищу с нормальным содержанием калорий, если другие условия приема пищи не установлены в общей характеристике лекарственного препарата.

Скорость и степень абсорбции, флуктуация

37. Скорость и степень абсорбции действующего вещества лекарственной формы с модифицированным высвобождением необходимо оценить путем сравнения с лекарственной формой с обычным высвобождением, после однократного введения и, при наличии кумуляции, также после многократного введения.

К исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся:

а) в исследованиях с однократным введением дозы:

$AUC_{(0-t)}$;

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

остаточная площадь;

C_{max} ;

t_{max} ;

$t_{1/2}$;

t_{lag} ,

б) для исследований с многократным введением дозы:

$AUC_{(0-t)}$;

$t_{max,ss}$;

$C_{max,ss}$;

$C_{min,ss}$;

колебание (флуктуация) концентрации.

Необходимо обосновать фармакокинетический параметр (параметры), выбранный в качестве основного для сравнения, то есть параметр, рассматриваемый в качестве наиболее вероятно отражающего эффективность и безопасность.

38. Необходимо подтвердить, что лекарственная форма с модифицированным высвобождением обладает заявленными

характеристиками высвобождения. Рекомендуется использовать обратную свертку данных «концентрация – время» для лекарственной формы с модифицированным высвобождением в сравнении с соответствующей лекарственной формой с обычным высвобождением для определения кумулятивного профиля абсорбции (или высвобождения *in vivo*) во времени для лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Для подтверждения заявленных характеристик высвобождения следует использовать кумулятивное абсорбированное количества и скорость абсорбции во времени.

39. После многократного введения дозы необходимо исследовать колебание (флуктуацию) концентрации действующего вещества. Если не обосновано иное, лекарственная форма с модифицированным высвобождением должна показывать аналогичные или меньшие колебания (флуктуации) по сравнению с лекарственной формой с обычным высвобождением.

40. Если лекарственная форма с модифицированным высвобождением подлежит введению пациентам, ранее получавшим лекарственную форму с обычным высвобождением (изменение применения формы, переключение), для поддержания равновесной концентрации необходимо предусмотреть специальные инструкции по применению в ходе такого изменения.

Дозы и дозировки, подлежащие исследованию

41. Если действующее вещество и лекарственная форма с модифицированным высвобождением проявляют линейные фармакокинетические свойства, может быть достаточным сравнить лекарственную форму с модифицированным высвобождением и

лекарственную форму с обычным высвобождением после однократного введения, и, в случае накопления действующего вещества, после многократного введения одной дозы.

42. Если действующее вещество и лекарственная форма с модифицированным высвобождением проявляют нелинейную фармакокинетику (в терапевтическом диапазоне плазменной концентрации), необходимо сравнить лекарственную форму с модифицированным высвобождением и лекарственную форму с обычным высвобождением, как минимум, в наибольшей и наименьшей дозах. Если лекарственные формы с модифицированным и обычным высвобождением проявляют различную степень нелинейности, при необходимости можно сравнить их дополнительные дозировки.

2. Вариабельность

43. В исследованиях с однократным и многократным введением доз, описанных в подразделе 1 раздела V, необходимо определить вариабельность между индивидуумами фармакокинетических параметров, представляющих интерес, и сравнить их между лекарственными формами с модифицированным и обычным высвобождением. Предпочтительно, чтобы вариабельность для лекарственной формы с модифицированным высвобождением не превышала вариабельность для лекарственной формы с обычным высвобождением, если только она не обоснована с точки зрения потенциальных клинических последствий.

3. Пропорциональность дозы

44. При наличии нескольких дозировок или возможности одновременного приема нескольких единиц лекарственной формы с целью достижения желаемой дозы, необходимо исследовать пропорциональность различных дозировок (доз) лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Пропорциональность дозы необходимо оценить с помощью исследования с однократным и, в случае накопления действующего вещества, с многократным введением доз, в которых после коррекции дозы сравниваются представляющие интерес фармакокинетические параметры всех дозировок (доз). В этом случае не применимы критерии пропорциональности дозы, приведенные в Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов, основанные на AUC и 25 %-ном диапазоне приемлемости, поскольку они применимы лишь к выбору дозировки в исследованиях биоэквивалентности.

4. Факторы, влияющие на функциональные характеристики лекарственной формы с модифицированным высвобождением

Пища

45. В исследовании по однократному введению дозы необходимо исследовать влияние пищи на биодоступность лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Оптимальные экспериментальные условия для получения пищевого эффекта включают прием заранее определенной высококалорийной пищи с высоким содержанием жира непосредственно перед приемом лекарственного препарата. Рекомендуется, чтобы субъекты начали

принимать пищу за 30 минут до приема лекарственного препарата и заканчивали прием пищи в течение 30 минут. Пища должна быть с высоким содержанием жиров (приблизительно 50 % от общего содержания калорий) и высококалорийной (приблизительно от 800 до 1000 ккал). Пища, применяемая для исследований, должна содержать приблизительно 150, 250 и 500-600 ккал белков, углеводов и жиров, соответственно. Необходимо описать состав пищи относительно содержания в ней белков, углеводов и жиров в граммах, абсолютном и относительном (в процентах) содержании калорий.

46. Планирование проведения исследования влияния пищи зависит от других проведенных исследований, в которых сравнивалась лекарственная форма с модифицированным высвобождением с лекарственной формой с обычным высвобождением, а также от наличия клинически значимого влияния пищи на лекарственную форму с обычным высвобождением.

47. Если пища не оказывает клинически значимого влияния на лекарственную форму с обычным высвобождением, достаточно провести двойное перекрестное сравнительное исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением в состоянии натощак и после приема пищи при условии, что в остальных исследованиях сравнивали лекарственную форму с модифицированным высвобождением с лекарственной формой с обычным высвобождением в состоянии натощак.

48. При наличии клинически значимого влияния пищи на лекарственную форму с модифицированным высвобождением, для количественного определения влияния пищи на каждую лекарственную форму целесообразно провести перекрестное исследование в четырех

группах, сравнивающего лекарственную форму с модифицированным высвобождением в состоянии натощак и после приема пищи и лекарственную форму с обычным высвобождением в состоянии натощак и после приема пищи.

49. При наличии нескольких дозировок, влияние пищи может быть исследовано для одной из них, только если препараты пропорциональны по составу (например, многоединичные лекарственные формы или пропорциональные по составу таблетки), имеют аналогичный процесс производства, проявляют линейную фармакокинетику и их профили растворения аналогичны в ряде сред для растворения. В отсутствие обоснования иного, испытанию необходимо подвергать наибольшую дозировку. В случае если указанные выше условия не выполняются, необходимо исследовать влияние пищи для наибольшей и наименьшей дозировок или крайних условиях с применением выбора крайних вариантов (bracketing).

50. Для оценки влияния пищи, кроме AUC и C_{max} , целесообразно также сравнить характеристики модифицированного высвобождения путем проверки того, что форма профилей «концентрация – время» изменилась несущественно.

51. Клиническую значимость влияния пищи необходимо проанализировать относительно безопасности и эффективности. При необходимости, следует дать рекомендации по дозированию препарата относительно приема пищи. Для обоснования рекомендаций по дозированию могут потребоваться дополнительные исследования с другим видом пищи или при приеме препарата в определенные интервалы времени до и после еды.

52. Если в период разработки лекарственного препарата состав и (или) процесс производства изменяются таким образом, что это может потенциально изменить характеристики высвобождения, может потребоваться новая оценка влияния пищи на конечный препарат.

53. В информации о препарате некоторых многоединичных лекарственных форм может быть рекомендовано, что препарат может вскрываться и пеллеты (гранулы), например, могут попадать в мягкие виды пищи, диспергироваться в стакане негазированной воды и проглатываться без разжевывания или введения через желудочный зонд. В целях добавления указания подобного дополнительного способа введения необходимо провести дополнительные испытания на стабильность и растворение *in vitro*, подтверждающие эквивалентность между невскрытой и вскрытой лекарственной формой. Необходимо обосновать отсутствие исследований биоэквивалентности, имитирующих дополнительные способы введения.

Функционирование желудочно-кишечного тракта

54. Если лекарственную форму с модифицированным высвобождением для приема внутрь в норме предполагается применять совместно с действующими веществами, влияющими на желудочно-кишечную физиологию (например, опиоиды), необходимо в этих условиях исследовать функциональные характеристики лекарственной формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь.

55. Если лекарственная форма с модифицированным высвобождением для приема внутрь предназначена для пациентов с выраженным нарушением желудочно-кишечной функции,

лекарственная форма с модифицированным высвобождением может потребовать изучения также у этих пациентов.

Непредвиденные характеристики высвобождения

56. Ненамеренное, быстрое высвобождение всего количества или значительной части действующего вещества, содержащегося в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, часто именуют «быстрым высвобождением дозы» («сбросом дозы»). В зависимости от показания к применению и терапевтического диапазона действующего вещества быстрое высвобождение дозы может создавать существенный риск для пациентов в отношении снижения безопасности, уменьшенной эффективностью или того и другого.

57. Необходимо исключить риск возникновения непредвиденного высвобождения, приводящего к непредусмотренной экспозиции лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Если наблюдается (например, значительно более высокая максимальная экспозиция с несоответствующим профилем модифицированного высвобождения) или предполагается быстрое высвобождение дозы (например, отсутствие концентрации нестабильного действующего вещества в лекарственной форме, устойчивой в среде желудка у некоторых субъектов), следует повторно разработать состав препарата для предотвращения этого недостатка биофармацевтического качества.

58. Более высокая максимальная экспозиция также может наблюдаться у препаратов с пролонгированным высвобождением вследствие высвобождения действующего вещества в желудке в течение более продолжительного периода времени (например, при замедленном опорожнении желудка), с последующей абсорбцией

высвобожденной дозы только после опорожнения содержимого желудка. Поскольку такая непредвиденная повышенная экспозиция не обусловлена отсутствием надлежащего качества препарата, приводящего к неконтролируемому высвобождению, во избежание длительного нахождения препарата в желудке необходимо дать рекомендации по дозированию относительно, например, сопутствующего приема пищи.

Влияние алкоголя

59. Некоторые лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь содержат действующие и (или) вспомогательные вещества, которые лучше растворимы в спиртовых растворах этанола, чем в воде. Одновременное употребление алкогольных напитков с такими препаратами может привести к быстрому высвобождению дозы. Для таких лекарственных форм, необходимо провести исследования высвобождения *in vitro* в спиртовых растворах. Если в течение короткого времени при высоких или низких концентрациях спирта или продолжительного времени при низких концентрациях алкоголя отмечается ускоренное высвобождение действующего вещества *in vitro*, необходимо изменить состав лекарственной формы. Только если имеется обоснование того, что взаимодействия с алкоголем *in vitro* невозможно предотвратить изменением состава лекарственной формы, приемлемо проведение исследования *in vitro*, чтобы подтвердить, что такое взаимодействие в условиях *in vivo* вряд ли произойдет.

60. В исследовании *in vivo* индуцированного алкоголем быстрого высвобождения дозы следует сравнить системную экспозицию, когда

лекарственная форма с модифицированным высвобождением попадает в организм человека с обоснованным количеством алкоголя на пустой желудок. Результаты этого исследования необходимо оценить не только относительно клинической значимости изменения группового среднего, но также и клинических последствий для наблюдаемых индивидуальных отношений.

61. Если высока вероятность существенного быстрого высвобождения дозы *in vivo*, которую невозможно избежать изменением состава лекарственной формы, необходимо тщательно оценить соотношение «польза – риск» препарата. Указание употребления алкоголя в противопоказаниях не является надлежащей мерой предотвращения взаимодействия препарата с алкоголем. Информация о соответствующем взаимодействии с алкоголем, если оно приводит к клинически значимому потенцированию или вредному суммарному эффекту, следует отразить в информации о препарате. Кроме того, следует проанализировать необходимость других мер предосторожности и стратегий управления рисками.

5. Прочие учитываемые факторы

Особые группы

62. Следует принимать во внимание различные физиологические условия (например, время прохождения, pH, прием пищи и вид пищи) у вегетарианцев, детей и пациентов пожилого возраста, а также пациентов, регулярно принимающих антациды, особенно при разработке препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь один раз в день.

Влияние места введения (нанесения) на плазменную концентрацию

63. Необходимо исследовать влияние различных участков введения подкожных (внутримышечных) депо-препаратов или нанесения пластырей трансдермальных на абсорбцию действующего вещества, если этот участок не ограничен одной областью тела, Необходимо оценить безопасность и переносимость этих лекарственных форм в месте введения (нанесения).

64. Необходимо убедиться, что не только плазменные концентрации подкожных (внутримышечных) депо-препаратов или пластырей трансдермальных находятся в терапевтическом диапазоне в конце интервала дозирования, но также исследовать, как снижается плазменная концентрация после удаления депо-препарата или пластыря трансдермального.

Лекарственные формы с многофазным модифицированным высвобождением

65. Существуют лекарственные формы с модифицированным высвобождением, которые были разработаны исключительно для того, чтобы воспроизвести схему дозирования три или четыре раза в сутки. В этом случае профиль «плазменная концентрация – время» лекарственной формы с модифицированным высвобождением должен быть эквивалентным лекарственной форме с обычным высвобождением, примененному в имитируемом режиме дозирования, если только сопоставимая эффективность и (или) безопасность не подтверждена дополнительными клиническими данными.

Пролонгированное время нахождения в желудке

66. Опорожнение желудка от одноединичных лекарственных форм, которые не распадаются в желудке, может быть продолжительным и нестабильным. Последствия этого эффекта на кишечнорастворимое покрытие лекарственных форм с отсроченным высвобождением в значительной степени непредсказуемо. Если высвобождение кислоточувствительного действующего вещества происходит до опорожнения желудка, может произойти деградация действующего вещества с образованием несуществующих профилей «плазменная концентрация – время». Кроме того, высвобождение действующего вещества может значительно замедляться вследствие длительного нахождения в желудке. Поэтому период времени отбора образцов должен быть разработан таким образом, чтобы получить измеряемые концентрации, принимая во внимание не только период полувыведения действующего вещества, но также возможное возникновение этого эффекта, чтобы убедиться, что надлежащим образом охарактеризовано влияние замедленного опорожнения желудка.

2. Терапевтические исследования

67. При отсутствии надлежащих обоснований при разработке лекарственных форм с модифицированным высвобождением после разработки лекарственной формы с обычным высвобождением в дополнение к фармакокинетическим данным, необходимо представить данные сравнительной клинической эффективности и безопасности. Поскольку эффективность и безопасность лекарственной формы с

обычным высвобождением известны, основной задачей будет являться подтверждение того, что новая лекарственная форма с модифицированным высвобождением настолько же безопасна и эффективна, как и существующая лекарственная форма. Необходимо подтвердить или обосновать дополнительные заявленные преимущества новой лекарственной формы.

68. Однако в исключительных случаях, если оценка зависимости «концентрация – эффект» указывает на то, что существует четкая зависимость между плазменной концентрацией действующего вещества (активного метаболита (метаболитов)) и клиническим ответом, клинические исследования могут не потребоваться. В этом случае ту же или улучшенную степень эффективности и безопасности можно установить в результате исследований фармакокинетики (фармакодинамики).

69. При оценке фармакокинетической (фармакодинамической) зависимости лекарственных форм с модифицированным высвобождением необходимо оценить различия во влиянии на эффективность и безопасность, обусловленные различиями в скорости абсорбции и колебаниях (флуктуациях). Важно не только установить зависимость «концентрация – эффект», но и определить значимость различий в форме профиля «равновесная концентрация – время» режима применения лекарственной формы с модифицированным высвобождением по сравнению с режимом применения зарегистрированной лекарственной формы с обычным высвобождением. Необходимо также исследовать переносимость терапевтических и токсических эффектов, обусловленных экспозицией,

концентрацией, скоростью абсорбции и колебанием (флуктуацией) действующего вещества.

Освобождение от терапевтических исследований

70. Терапевтические исследования можно не проводить, если выполняется, по меньшей мере, одно из следующих условий:

показана биоэквивалентность между референтным и исследуемым препаратом в части $C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$ и $AUC_{(0-\tau)ss}$, поскольку новый препарат с модифицированным высвобождением разрабатывается с целью имитации функциональных характеристик препарата с другим механизмом высвобождения и его режимом дозирования (например, лекарственная форма с пульсирующим многофазным высвобождением, содержащая пеллеты (гранулы) с различным временем высвобождения);

показана биоэквивалентность между референтным и исследуемым препаратами в части $C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$ и $AUC_{(0-\tau)ss}$, несмотря на различия в форме профиля «плазменная концентрация – время», если можно обосновать, что различие в форме не значимо для эффективности и безопасности – на основании зависимости «экспозиция – ответ» и профиля «форма – ответ»;

существует четко выраженное терапевтическое окно с точки зрения безопасности и эффективности, известно, что скорость поступления не влияет на профиль безопасности и эффективности и риск развития толерантности, показана биоэквивалентность между референтным и испытуемым препаратом относительно $AUC_{(0-\tau)ss}$, $C_{\max,ss}$ новой лекарственной формы с модифицированным высвобождением меньше или эквивалентна $C_{\max,ss}$ зарегистрированной лекарственной формы, тогда как и $C_{\min,ss}$ лекарственной формы с модифицированным

высвобождением выше или эквивалентна $C_{\min,ss}$ зарегистрированной лекарственной формы.

Планирование клинических исследований

71. Сравнительные исследования следует надлежащим образом спланировать и провести для оценки интенсивности и продолжительности терапевтического эффекта и нежелательных эффектов лекарственной формы с модифицированным высвобождением по сравнению с зарегистрированной лекарственной формой с обычным высвобождением. В исследованиях необходимо установить клиническое преимущество нового препарата относительно зарегистрированного препарата с обычным высвобождением, если заявлены подобные свойства. В дополнение к специальным руководствам, необходимо учесть следующие факторы:

при оценке эффективности и безопасности определенных терапевтических классов необходимо определить эффекты препарата на протяжении 24-часового периода и, особенно, в конце интервала дозирования (например, оценку приступа неконтролируемой боли);

различные эффекты лекарственных препаратов, имеющих различные пороговые дозы:

терапевтическая активность количественно оценивается относительно фармакодинамических или клинических эффектов, в норме принятых в качестве критериев оценки эффективности рассматриваемого терапевтического класса;

только в исключительных случаях при одинаковом механизме действия при различных показаниях допускается экстраполяция на

неисследованные показания, если она надлежащим образом обосновано заявителем;

в случаях, когда пролонгированная терапевтическая активность может ухудшить профиль безопасности лекарственного препарата при длительном применении, могут потребоваться исследования безопасности.

72. Клинические испытания, в которых сравнивается лекарственную форма с модифицированным высвобождением и лекарственную форма с обычным высвобождением, на основании равной экспозиции, могут быть проведены для подтверждения не меньшей терапевтической эффективности или эквивалентности. В любом случае, при планировании и анализе исследований следует учитывать рекомендации руководства по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, принимаемого Евразийской экономической комиссией.

73. Способность фармакодинамических (клинических) исследований показать эквивалентность или не меньшую эффективность по сравнению с референтной лекарственной формой, зависит от направленности рассматриваемого эффекта или вопроса безопасности. В случае, если эффективность и безопасность тесно связаны, необходимо провести исследования эквивалентности для подтверждения того, что исследуемый эффект находится в пределах эквивалентности. Если допустимо исследовать только эффективность и не предполагается, что лекарственные формы будут иметь различную безопасность, достаточно подтверждение не меньшей эффективности.

74. Вид необходимых исследований зависит от возможности определения соответствующих фармакодинамических конечных точек,

данных о зависимости между фармакодинамическими маркерами и клинической эффективностью, возможности обеспечения аналитической чувствительности и возможности определения пределов не меньшей эффективности и эквивалентности.

75. Такие исследования эквивалентности и не меньшей эффективности, кроме препаратов с обычным и модифицированным высвобождением, могут включать группу плацебо. Если аналитическую чувствительность исследования обеспечить невозможно, обязательно включение группы плацебо или дополнительной группы с активным препаратом в меньшей дозе.

76. Кроме того, необходимо определить и обосновать пределы эквивалентности или не меньшей эффективности независимо от того, основана ли конечная точка на фармакодинамическом маркере или клинической переменной.

77. Если в отношении препарата с модифицированным высвобождением заявлено показание к применению, отличающееся от такового препарата с обычным высвобождением, необходимо сопоставить план клинических исследований, соответствующий действующим руководствам или современному состоянию научных знаний. Если препарат с модифицированным высвобождением представляет собой пластырь или депо-препарат, следует также исследовать безопасность местного применения.

78. Необходимо учесть оставшееся количество действующего вещества после удаления пластыря следует рассматривать с позиций возможного неправильного применения и экологических рисков.

79. Заявляемое превосходство лекарственной формы с модифицированным высвобождением необходимо подтвердить в

клинических исследованиях. Заявителям рекомендуется обращаться к научным рекомендательным документам в соответствующей терапевтической области.

80. Необходимо обосновать заявляемое меньшее количество системных нежелательных реакций для формы с модифицированным высвобождением.

VI. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением, сравниваемые с зарегистрированной лекарственной формой с модифицированным высвобождением

1. Общие положения

81. В отношении лекарственных форм для приема внутрь рекомендуется проводить исследования биоэквивалентности путем сравнения двух аналогичных лекарственных форм (исследуемой в сравнении с референтной). Воспроизведенный лекарственный препарат с модифицированным высвобождением следует сравнить с лекарственным препаратом с модифицированным высвобождением, который является оригинальным препаратом, или расширением линейки оригинального препарата с обычным высвобождением, по отношению к которому заявляется биоэквивалентность. Общие рекомендации по разработке программы, проведению, оценке и отчетности об исследованиях биоэквивалентности, приведенные в основном тексте Правил проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, также применимы к исследованиям биоэквивалентности лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Специфические аспекты для

лекарственных форм с модифицированным высвобождением, приведены в настоящем разделе.

82. Если два препарата в одинаковой лекарственной форме различаются по вспомогательным веществам или механизму контролирующему высвобождение, их можно признать воспроизведенными, если они биоэквивалентны *in vivo* после однократного приема натощак и после приема пищи, а также, при необходимости, после многократного введения.

83. В случае, если выполнены критерии биовейвера для дополнительной дозировки и подтверждение биоэквивалентности требуется только для одной дозировки препарата, рекомендуется следующее:

если фармакокинетика оригинального препарата с модифицированным высвобождением является линейной, исследования с однократным и многократным дозированием следует проводить с применением самой высокой дозировки;

если у оригинального препарата с модифицированным высвобождением фармакокинетика нелинейная – исследования следует проводить с наиболее чувствительной дозировкой. При выборе меньшей дозы следует принимать во внимание соображения безопасности.

84. Как правило, исследования проводятся с участием здоровых добровольцев. При невозможности проведения исследований с участием здоровых добровольцев какой-либо из дозировок препарата по соображениям безопасности, исследования проводят с участием пациентов, предпочтительно как с однократным, так и многократным дозированием в соответствии с приведенными ниже рекомендациями. При неприемлемости проведения исследований с участием пациентов,

они могут быть заменены исследованиями с многократным дозированием.

85. При выполнении критериев выбора крайних вариантов и необходимости подтверждения биоэквивалентности для двух дозировок, выбранных в качестве крайних вариантов, рекомендуется следующее.

проведение исследования с наибольшей дозировкой препарата у пациентов и исследованием с наименьшей дозировкой препарата у здоровых добровольцев;

оценку профилей растворения, фармакокинетической линейности и определения наиболее чувствительной дозировки препарата проводят согласно основному тексту Правил проведения исследования биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

86. Различия, обусловленные взаимодействием препарата с пищей, свидетельствуют о различиях, по определению противоречащих понятию воспроизведенности. Если биоэквивалентность препаратов подтверждается в условиях, рекомендуемых в общей характеристике лекарственного препарата, но не в нерекомендуемых условиях вследствие меньшего влияния пищи, препарат не соответствует требованиям, предъявляемым к воспроизведенному препарату, но может соответствовать критериям регистрации в качестве гибридного лекарственного препарата.

2. Лекарственные препараты с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

87. Биоэквивалентность двух препаратов с пролонгированным высвобождением следует оценить в исследованиях, направленных на подтверждение того, что:

исследуемый препарат проявляет заявленные характеристики пролонгированного высвобождения референтного препарата;

действующее вещество не высвобождается непредсказуемо из исследуемого препарата (отсутствует быстрое высвобождения дозы);

функциональные характеристики исследуемого препарата и референтного препарата эквивалентны после однократного приема и в равновесном состоянии;

влияние пищи на функциональные характеристики *in vivo* сопоставимо для обоих препаратов в исследовании с однократным дозированием.

Исследования, в норме необходимые для подтверждения биоэквивалентности

88. Для демонстрации биоэквивалентности требуется:

исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата, проводимое натощак;

исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата, проводимое после приема очень жирной пищи;

исследование с многократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата.

Исследования с однократным дозированием

89. Оценку однократно вводимой дозы натошак и после приема пищи проводят по одной из следующих схем:

четырёхпериодное перекрестное исследование с четырьмя взаимодополняющими последовательностями четырех условий применения. Исследуемый и референтный препараты необходимо оценить в состоянии натошак, а также после приема пищи с высоким содержанием жиров в определенное время до приема препарата;

два перекрестных исследования. В первом исследовании необходимо сравнить исследуемый и референтный препараты в условиях натошак. Исследуемые препараты вводят в рамках двух периодов и в двух последовательностях условий применения. Во втором исследовании сравнивают исследуемый и референтный препараты в условиях приема пищи с высоким содержанием жира в определенное время перед приемом исследуемых препаратов, а также исследуемый препарат в условиях натошак, с целью получения данных индивидуумов, характеризующих возможное влияние пищи;

два перекрестных исследования, оба в двух периодах и с двумя последовательностями введения исследуемого и референтного препаратов. Одно исследование необходимо провести в состоянии натошак. Второе исследование необходимо провести после приема пищи с высоким содержанием жира в определенное время перед приемом исследуемых препаратов.

Исследования с многократным дозированием

90. Исследования с многократным дозированием необходимо провести, если в исследовании по однократному дозированию, проведенному с наибольшей дозировкой препарата, не показано, что средняя $AUC_{(0-\tau)}$ после первой дозы испытываемого препарата и референтного препарата составляет более 90 % средней $AUC_{(0-\infty)}$, и, следовательно, ожидается большое накопление (кумуляция). В этом случае биоэквивалентность необходимо подтвердить в отношении дополнительных параметров, отражающих форму кривой «плазменная концентрация – время» в исследовании с однократным дозированием (см. также 9.2 раздела VI). Рекомендуется исследовать начальную частичную $AUC_{(0-\text{отсечение } t)}$ и терминальную частичную $AUC_{(\text{отсечение } t-\text{последнее})}$, разделенных заранее выбранной временной точкой отсечения, например, в отсутствие иных научных обоснований рекомендуется использовать половину интервала дозирования.

Во всех случаях вероятности возникновения накопления (кумуляции) ($AUC_{(0-\tau)}$ после первой дозы охватывает менее 90 % средней $AUC_{(0-\infty)}$) требуется проведение исследования с многократным дозированием. В целом, исследования в равновесном состоянии рекомендуется проводить в условиях, отражающих сопутствующий прием пищи, в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата оригинального препарата. Если в общей характеристике лекарственного препарата указано, что препарат следует принимать после приема пищи, исследование следует проводить только после приема пищи (стандартный прием пищи), включая день определения профиля. Если в общей характеристике лекарственного препарата указано, что препарат следует принимать натощак или независимо от

приема пищи, исследования необходимо провести в состоянии натощак. Условия натощак в исследовании с многократным дозированием необходимо адаптировать к реальной ситуации, например, утреннее введение требует выдерживания 10-ти часового периода голодания, тогда как при остальных режимах введения достаточно соблюдения 4-часового голодания перед введением. Голодание после каждого введения должно продолжаться, по меньшей мере, в течение 2 часов.

91. В исследованиях при равновесном состоянии, отмывочный период после предыдущего препарата может перекрываться добавлением концентрации второго препарата (прямое переключение), при условии достаточной продолжительности периода добавления длителен (по меньшей мере, 5 терминальных периодов полувыведения). Достижение равновесного состояния оценивается путем сравнения, по меньшей мере, 3 концентраций каждого препарата перед очередным введением. Следует принимать во внимание также кажущийся период полувыведения.

Исследуемая дозировка (дозировки)

Одноразовые препараты

92. В отношении одноразовых препаратов с несколькими дозировками применяются следующие принципы:

1) в исследованиях с однократным дозированием, если в общей характеристике лекарственного препарата референтного препарата содержатся указания на прием натощак или независимо от приема пищи:

в состоянии натощак в отношении всех дозировок необходимо исследование с однократным дозированием натощак. Однако при достаточном обосновании возможен выбор крайних вариантов. В целях безопасности здоровых добровольцев исследования следует проводить с участием пациентов, что может потребовать создания условий равновесного состояния;

в состоянии после приема пищи может оказаться достаточным исследование биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей (наиболее чувствительной) дозировки, проведенного после еды. Остальные дозировки могут быть освобождены, если соблюдены критерии биовейвера дозировки, описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Однако если дозировки исследуемого препарата не соответствуют этим критериям или если различные дозировки имеют разную форму, необходимо оценить 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта, в состоянии после приема пищи;

2) в исследованиях с однократным введением дозы, если общая характеристика лекарственного препарата для референтного препарата рекомендует его применять в состоянии после приема пищи:

в состоянии после приема пищи в отношении всех дозировок необходимо провести исследование с однократным дозированием. Однако при обосновании также возможен выбор крайних вариантов;

в состоянии натощак может быть достаточным одно исследование биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей (наиболее чувствительной) дозировки. Остальные дозировки могут быть освобождены, если соблюдены критерии биовейвера дозировки,

описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Однако если дозировки исследуемого препарата не соответствуют этим критериям или если различные дозировки имеют различную форму, необходимо оценить 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта, в состоянии натошак.

93. Исследование с многократным дозированием необходимо провести с наибольшей дозировкой (если только не показано отсутствие накопления (кумуляции)). В целях безопасности исследование необходимо проводить с участием пациентов. Другие дозировки могут быть освобождены, если соблюдены критерии биовейвера дозировки, описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Однако при наличии обоснования также возможен выбор крайних вариантов (подраздел 7 раздела VI).

Многоединочные препараты

94. В отношении нескольких дозировок многоединичных препаратов достаточно провести исследования, перечисленные в подразделе 1 раздела VI настоящего Руководства, только с наибольшей (наиболее чувствительной) дозировкой, если составы дозировок пропорциональны, содержат идентичные таблетки (которые произведены с помощью одного и того же процесса производства) и имеют аналогичные профили растворения.

3. Лекарственные препараты с отсроченным высвобождением

95. Биоэквивалентность двух лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением следует оценить в исследованиях, направленных на подтверждение того, что:

исследуемый препарат проявляет заявленные характеристики отсроченного высвобождения референтного препарата;

действующее вещество не высвобождается непредвиденно из исследуемого препарата (для обеспечения предусмотренного места высвобождения);

функциональные характеристики исследуемого и референтного препарата эквивалентны после однократного приема;

влияние пищи на функциональные характеристики *in vivo* сопоставимо для двух препаратов в исследовании с однократным дозированием.

Исследования, в норме необходимые для подтверждения биоэквивалентности

96. Как правило, для демонстрации биоэквивалентности требуются:

исследования с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата в состоянии натощак;

исследования с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата после приема очень жирной пищи.

При планировании исследований с однократным дозированием допускается применить подход, аналогичный формам с пролонгированным высвобождением.

Исследуемая дозировка (дозировки)

Одноединичные препараты

97. В исследованиях с однократным дозированием одноединичных препаратов, если в общей характеристике лекарственного препарата референтного препарата рекомендуется его применять в состоянии натощак или независимо от приема пищи. В состоянии натощак в отношении всех дозировок необходимо исследование с однократным дозированием в состоянии натощак. При наличии обоснования также возможен выбор крайних вариантов. В состоянии после приема пищи может оказаться достаточным исследование биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей (наиболее чувствительной) дозировки. Остальные дозировки могут быть освобождены, если соблюдены критерии биоэвейвера дозировки, описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Если дозировки исследуемого препарата не соответствуют этим критериям или если различные дозировки имеют разную форму, необходимо оценить 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта, в состоянии после приема пищи.

98. В исследованиях с однократным введением дозы одноединичных лекарственных форм, если общая характеристика лекарственного препарата референтного препарата рекомендует его применять только в состоянии после приема пищи. В состоянии после приема пищи в отношении всех дозировок необходимо провести исследование с однократным дозированием. Однако при обосновании также возможен выбор крайних вариантов. В состоянии натощак может быть достаточным одно исследование биоэквивалентности с

однократным дозированием наибольшей дозировки. Остальные дозировки могут быть освобождены, если соблюдены критерии биоэвивера дозировки, описанные в разделе подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Если дозировки исследуемого препарата не соответствуют этим критериям или если различные дозировки имеют различную форму, необходимо оценить 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта, в состоянии натощак. При оценке пропорциональности состава сходство гастрорезистентной оболочки по площади поверхности (а не массе ядра) следует рассматривать как одинаковую гастрорезистентность (слой оболочки в $\text{мг}/\text{см}^2$ поверхности).

99. В принципе, проведение исследований с многократным дозированием не требуется, за исключением случаев, когда исследования с однократным дозированием не могут быть проведены из соображений безопасности (см. также подраздел 1 раздела VI).

Многоедиичные препараты

100. В отношении нескольких дозирок многоединичных препаратов достаточно провести исследования, перечисленные в подразделе 3 раздела VI настоящего приложения, только с наибольшей (наиболее чувствительной) дозировкой, если составы дозирок пропорциональны, содержат идентичные пеллеты (которые получены с помощью одного и того же процесса производства) и имеют аналогичные профили растворения.

Пролонгированное время пребывания лекарственных форм в желудке

101. Опорожнение желудка от лекарственных форм с модифицированным высвобождением, не распадающихся в желудке (например, таблетки с кишечнорастворимой оболочкой), может быть пролонгированным и высоко изменчивым. Последствия этого эффекта на кишечнорастворимую оболочку препаратов с отсроченным высвобождением достаточно непредсказуемо и может привести к несуществующим или отклоняющимся от нормы профилям концентрации. Если такое аномальное поведение наблюдается с сопоставимой частотой (например, число случаев в группе исследуемого препарата не превышает число случаев в группе референтного препарата) как в группе исследуемого препарата, так и в группе референтного препарата, данные о периодах времени с несуществующим или отклоняющимся от нормы профилем можно исключить из статистического анализа при условии, что это было предусмотрено протоколом исследования. В двухпериодном исследовании это подразумевает исключение субъекта из анализа. Если доля исключенных субъектов превышает 20 % в отдельном исследовании, может потребоваться проверка обоснованности исследования.

Кроме того, высвобождение действующего вещества может быть существенно замедлено вследствие длительного пребывания в желудке. Поэтому период отбора образцов необходимо спланировать таким образом, чтобы получить измеряемые концентрации, принимая во внимание не только период полувыведения действующего вещества, но также возможное возникновение этого эффекта.

4. Лекарственные препараты с многофазным модифицированным высвобождением

102. Регуляторные критерии, приведенные в настоящем приложении, применимы также к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением, разработанных для достижения последовательного высвобождения, сочетающего обычные и модифицированные характеристики (например, двухфазное (пульсирующее) высвобождение).

Исследования, в норме необходимые для подтверждения биоэквивалентности

103. Если модифицирована одна из фаз высвобождения, вид и количество необходимых исследований совпадают с описанными выше для данного конкретного механизма высвобождения. Однако для подтверждения биоэквивалентности для всех фаз, необходимо исследовать дополнительные фармакокинетические параметры.

5. Внутримышечные (подкожные) депо-препараты

Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности

104. Как правило, для подтверждения биоэквивалентности требуются:

исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата;

исследование с многократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата.

Необходимо провести исследование с многократным дозированием, если только в исследовании с однократным

дозированием, проведенном с наибольшей дозировкой, не показано, что средняя $AUC_{(0-\tau)}$ после первой дозы охватывает более 90 % средней $AUC_{(0-\infty)}$ как для исследуемого препарата, так и референтного препарата и, следовательно, ожидается небольшая степень накопления (кумуляции).

Исследуемая дозировка

105. Если различные дозировки пропорциональны по составу и проявляют аналогичный профиль растворения *in vitro*, необходимо исследовать только одну дозировку. Дозировку следует выбрать на основании линейности фармакокинетики и безопасности. При наличии нескольких непропорциональных дозировок, возможен выбор крайних вариантов, но при этом необходимо принимать во внимание стратегию выбора состава референтного препарата.

106. Если оригинальный препарат зарегистрирован только в одной концентрации, а различные дозы достигаются за счет введения различного общего объема, в исследовании биоэквивалентности допустимо использовать любую дозу, если в отношении референтного препарата установлена пропорциональность доз. Если терапевтические дозы не могут быть введены здоровым добровольцам, в целях безопасности возможно введение нетерапевтических доз. Если не представляется возможным провести исследования с однократным дозированием внутримышечных (подкожных) депо-препаратов у здоровых добровольцев в целях безопасности или по этическим причинам, для подтверждения биоэквивалентности возможно проведение исследований с многократным дозированием у пациентов.

6. Трансдермальные формы лекарственных препаратов

107. Воспроизведенная трансдермальная форма лекарственного препарата содержит то же количество действующего вещества, высвобождаемое в единицу времени, что и референтная трансдермальная форма лекарственного препарата. Следует отметить, что это определение отличается от общего определения воспроизведенного препарата, поскольку общее количество содержания действующего вещества может отличаться, тогда как номинальное количество действующего вещества, высвобождаемое за единицу времени должно быть одинаковым у воспроизведенной и оригинальной трансдермальной формы.

Исследование эквивалентности трансдермальных форм должно показывать сопоставимые или более высокие адгезионные свойства и подтверждать биоэквивалентность. Сопоставимые или более высокие адгезионные свойства следует обеспечить до начала биоэквивалентных исследований у добровольцев, поскольку более низкая адгезия может обесценить результаты фармакокинетических исследований и поставить под сомнение приемлемость препарата. Кожа группы людей, участвующих в исследовании эквивалентности адгезии, должна быть аналогична коже группы людей, применяющих лекарственный препарат, что подразумевает необходимость применения различных исследований адгезии и фармакокинетики.

Исследования, необходимые
для подтверждения биоэквивалентности

108. Как правило, для подтверждения биоэквивалентности требуются:

сравнительные исследования с однократным дозированием исследуемого и референтного препаратов;

сравнительные исследования с многократным дозированием исследуемого и референтного препаратов.

Биоэквивалентность трансдермальной лекарственной формы, как правило, следует оценивать после однократного, а также многократного введения дозы. Необходимо провести исследование с многократным дозированием, если в исследовании с однократным дозированием, проведенном с наибольшей дозировкой, не показало, что средняя $AUC_{(0-\tau)}$ после первой дозы охватывает более 90 % значения $AUC_{(0-\infty)}$ как для исследуемого препарата, так и референтного препарата и ожидается низкая степень накопления (кумуляции). Дизайн исследования, включая место нанесения, требует обоснования с точки зрения его чувствительности к обнаружению различий между препаратами. Место нанесения необходимо стандартизировать. Оно должно быть одинаковым для исследуемого и референтного препаратов. Из-за смены места нанесения пластырей, для перекреста, как правило, используется другой участок в той же области. Не следует нарушать адгезионные свойства пластыря, например, вследствие избыточного надавливания с целью приклеивания.

Биоэквивалентность следует оценивать с использованием тех же фармакокинетических параметров и статистических процедур, что и для препаратов с пролонгированным высвобождением.

Исследуемый препарат должен проявлять аналогичную или меньшую, по отношению к референтному препарату, степень местного раздражения, фототоксичности, сенсibilизации и аналогичную или более высокую адгезивность к коже. Если не обосновано иное,

например, за счет очень подобного количественного и качественного состава, в целях обеспечения эквивалентности с точки зрения безопасности, сравнительные современные исследования должны установить:

переносимость кожей, раздражение и сенсibilизацию;
возможность вызывать фототоксические реакции;
адгезионные характеристики.

Исследуемая дозировка

109. При регистрации нескольких дозировок, исследование биоэквивалентности допускается провести с наибольшей (наиболее чувствительной) дозировкой при условии, что:

качественный состав одинаков для всех дозировок;
дозировки пропорциональны рабочей площади поверхности пластыря, а меньшие дозировки можно рассматривать в качестве «доли» площади наибольшей дозировки;
имеются аналогичные профили растворения (высвобождения).

В случае ограничений по соображениям безопасности (переносимости) наибольшей дозировки, приемлемо использование меньших дозировок, препаратов с пропорциональными размерами.

7. Выбор крайних вариантов

110. Если необходима оценка биоэквивалентности более чем двух дозировок (например, из-за отсутствия пропорциональности состава и (или) аналогичности профилей растворения), а также для одноединичных препаратов с пропорциональным составом, при выполнении других критериев освобождения от необходимости

проведения исследования биоэквивалентности можно применить выбор крайних вариантов. В этой ситуации может быть приемлемым провести два исследования биоэквивалентности, если выбранные дозировки представляют собой крайние варианты, например, наибольшая и наименьшая дозировка или две дозировки, больше всего отличающиеся по составу, растворению или форме, так что любые различия в составе или растворении остальных дозировок охвачены двумя проведенными исследованиями.

Тем не менее, для препаратов пролонгированного высвобождения вспомогательные вещества, контролирующее высвобождение, и механизм высвобождения должны быть одинаковыми для всех дозировок исследуемого препарата. Те же требования предъявляются к оболочкам препаратов с отсроченным высвобождением, контролирующим высвобождение.

8. Новая дозировка зарегистрированного препарата с модифицированным высвобождением

111. Требования раздела VI настоящего приложения также применяются к разработке новой дозировки в пределах диапазона доз, описанного в общей характеристике лекарственного препарата референтного препарата. К новой дозировке, состав которой пропорционален зарегистрированной дозировке (дозировкам), применим выбор крайних вариантов. Новая дозировка с непропорциональным составом по отношению к зарегистрированной дозировке (дозировкам) должна удовлетворять требованиям, указанным в подразделах 1 – 6 раздела VI настоящего приложения. Если разрабатываемая дозировка соответствует диапазону между крайними

вариантами других дозировок и удовлетворяет требованиям к вспомогательным веществам, контролирующим высвобождение, размеру (форме), и требованиям к производству, то проведение нового исследования не требуется, поскольку она попадает в категорию, приведенную в подразделе 7 раздела V настоящего приложения. Новая дозировка, не входящая в существующий терапевтический диапазон, требует проведения клинической разработки. Некоторые параметры, например, профиль безопасности для кожи для системы трансдермальной доставки, может не требовать переоценки, если не ожидается, что новая дозировка и предлагаемое показание к применению изменят общий профиль безопасности.

9. Оценка

Параметры, подлежащие анализу

112. В исследованиях биоэквивалентности с однократным дозированием необходимо определять $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, остаточную площадь, C_{max} , t_{max} и, если значимо, частичную AUC . Усеченная $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$ не приемлема для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением.

113. К дополнительным параметрам препаратов с многофазным модифицированным высвобождением, подлежащих определению, относятся частичная AUC , C_{max} и t_{max} на всех фазах. Временная точка усечения частичной AUC должна основываться на фармакокинетическом профиле, например, частях обычного и модифицированного высвобождения, соответственно, и должна быть обоснована и предварительно указана в протоколе исследования.

114. В исследованиях биоэквивалентности с многократным дозированием необходимо определять $AUC_{(0-\tau)ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{\tau,ss}$, и флуктуацию. В отличие от необходимости определения $C_{min,ss}$ новых лекарственных форм с модифицированным высвобождением, достаточно сравнить $C_{\tau,ss}$, которое осуществляется легче. $C_{\tau,ss}$ необходима для оценки формы кривой воспроизведенного препарата и заменяет также необходимость оценки $C_{min,ss}$ в этих ситуациях.

Оценка характеристик и критериев приемлемости

115. Биоэквивалентность лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции), подтверждают после статистической оценки следующих параметров:

при однократном введении: $AUC_{(0-\tau)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} ;

при многократном введении: $AUC_{(0-\tau)}$, $C_{max,ss}$, $C_{\tau,ss}$.

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции), представлена в таблице 1.

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции)

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	Однократное дозирование в состоянии натощак	Однократное дозирование после приема пищи	Многократное дозирование
C_{\max}	да	да	нет
$AUC_{(0-\tau)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	нет	нет	нет
$C_{\max,ss}$	нет	нет	да
$C_{\tau,ss}$	нет	нет	да
$AUC_{(0-\tau)ss}$	нет	нет	да

116. Биоэквивалентность препаратов с пролонгированным высвобождением, неспособных к накоплению (кумуляции) или предназначенных исключительно для однократного применения, подтверждают после статистической оценки следующих параметров:

при однократном введении: $AUC_{(0-\tau)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{\max} и репрезентативное измерение формы кривой (например, начальной частичной AUC и конечной частичной AUC).

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, неспособных к накоплению (кумуляции), представлена в таблице 2.

Таблица 2

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, неспособных к накоплению (кумуляции)

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	Однократное дозирование в состоянии натощак	Однократное дозирование после приема пищи	Многократное дозирование
C_{\max}	да	да	нет
$AUC_{(0-\tau)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	да	да	нет
$C_{\max,ss}$	нет	нет	нет
$C_{\tau,ss}$	нет	нет	нет
$AUC_{(0-\tau)ss}$	нет	нет	нет

117. Биоэквивалентность препаратов с отсроченным высвобождением подтверждают после статистической оценки следующих параметров:

при однократном введении: $AUC_{(0-\tau)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{\max} .

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением представлена в таблице 3.

Таблица 3

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	Однократное дозирование в состоянии натощак	Однократное дозирование после приема пищи	Многократное дозирование
C_{\max}	да	да	нет
$AUC_{(0-t)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	нет	нет	нет
$C_{\max,ss}$	нет	нет	нет
$C_{\tau,ss}$	нет	нет	нет
$AUC_{(0-t)ss}$	нет	нет	нет

118. Биоэквивалентность многофазных препаратов с модифицированным высвобождением подтверждают после статистической оценки следующих параметров:

при однократном введении: $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, частичная AUC , и C_{\max} во всех фазах;

в случае накопления при многократном введении: $AUC_{(0-t)}$, $C_{\max,ss}$, $C_{\tau,ss}$.

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением представлена в таблице 4

119. К воспроизведенным препаратам с модифицированным высвобождением применим подход биоэквивалентности,

предполагающий применение обычных пределов биоэквивалентности (80,00 % – 125,00 %) (. Любое расширение критерия приемлемости по C_{\max} должно учитывать рекомендации по высоко вариабельным лекарственным препаратам, приведенные в Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Таблица 4

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	Однократное дозирование в состоянии натощак	Однократное дозирование после приема пищи	Многократное дозирование
$C_{\max(x)}$	да	да	нет
$C_{\max(x+1)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\tau)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная $AUC_{(x)}$	да	да	нет
частичная $AUC_{(x+1)}$	да	да	нет
$C_{\max,ss}$	нет	нет	да
$C_{\tau,ss}$	нет	нет	да
$AUC_{(0-\tau)ss}$	нет	нет	да

120. К воспроизведенным препаратам с модифицированным высвобождением применим подход биоэквивалентности, предполагающий применение обычных пределов биоэквивалентности (80,00 % – 125,00 %). Любое расширение критерия приемлемости по C_{\max} должно учитывать рекомендации по высоко вариабельным

лекарственным препаратам, приведенные Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов.

121. Аналогичный подход можно использовать при расширении критериев приемлемости по $C_{\max,ss}$, $C_{\tau,ss}$ и частичной AUC. Расчет внутрииндивидуальной вариабельности в исследованиях с многократным дозированием может быть основан на двух последовательных введениях одного и того же препарата после достижения равновесного состояния.

122. Для лекарственных форм с отложенным высвобождением и многофазных лекарственных форм рекомендуется также оценивать различия в t_{\max} , особенно для препаратов, для которых важно быстрое начало действия. Формальная статистическая оценка t_{\max} не рекомендуется. Тем не менее, не должно быть явных различий в медианном t_{\max} и его диапазоне между исследуемым препаратом и референтным препаратом.

10. Влияние алкоголя

123. Необходимо провести исследования высвобождения *in vitro* воспроизведенных препаратов в спиртовых растворах. Если в течение короткого периода времени при высоких или низких концентрациях спирта или продолжительного времени при низких концентрациях спирта отмечается ускоренное высвобождение действующего вещества *in vitro*, необходимо изменить состав препарата. Если влияние алкоголя нельзя избежать и оно также характерно для референтного препарата, заявитель должен обосновать (подтвердить), что оно не обладает клинической значимостью или проанализировать его потенциальную клиническую значимость для референтного препарата.

11. Прочие факторы, требующие учета в исследованиях биоэквивалентности

124. Следующие факторы должны быть рассмотрены в соответствии с рекомендациями по препаратам с обычным высвобождением, приведенным в Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов:

испытуемый и референтный препараты;

субъекты исследований;

проведение исследований;

статистическая оценка первичных конечных точек;

исходное соединение и метаболиты;

энантиомеры;

эндогенные вещества;

препараты с узким терапевтическим индексом (кроме того, может быть необходимо сужение критериев приемлемости по C_T);

высоковариабельные действующие вещества и лекарственные препараты;

линейность.

ДОПОЛНЕНИЕ 1

к приложению № 10
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов
в рамках Евразийского
экономического союза

Испытание сенсibilизации и раздражения трансдермальных лекарственных препаратов

1. В настоящем дополнении содержатся рекомендации по планированию исследований и системам исчисления, которые можно использовать для испытания кожного раздражения и сенсibilизации в ходе разработке трансдермальных лекарственных препаратов с новым химическим соединением или воспроизведенных трансдермальных лекарственных препаратов. Дизайн испытания можно адаптировать под конкретную ситуацию.

2. Состояние кожи может влиять на абсорбцию действующего вещества из трансдермального лекарственного препарата и оказывать влияние на его эффективность и (или) безопасность. Поэтому кожное раздражение и сенсibilизация подлежат оценке.

3. Для всесторонней оценки биоэквивалентности воспроизведенного трансдермального лекарственного препарата по отношению к референтному лекарственному препарату, в отсутствие иных обоснований, например, очень близкого количественного и качественного состава, необходимо также подтвердить аналогичность кожного раздражения и сенсibilизации.

4. Дозировку, включаемую в испытание, определяют, учитывая следующие факторы:

ретроспективный опыт применения у человека по данным научной литературы;

ранее проведенные испытания сенсibilизации (раздражения) у животных;

вопросы безопасности, характерные каждой конкретной исследуемой фармацевтической субстанции.

1. Общий дизайн исследований воспроизведенного препарата

5. Предлагаемое исследование имеет активно-контролируемый и плацебо-контролируемый дизайн с многократным дозированием с тремя фазами в параллельных группах.

Если одновременное нанесение исследуемого препарата и референтного препарата невозможно, поскольку по незарегистрированному показанию будет введено двойное количество фармацевтической субстанции, которое может иметь последствия, угрожающие жизни, допустимо использование меньшей дозировки препаратов с пропорциональными размерами.

Перед нанесением трансдермальных пластырей в течение 14 дней проводится скрининговая оценка. Скрининговая оценка должна состоять из сбора медицинского анамнеза, полного физического обследования, электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях, лабораторных анализов (включая биохимию крови, гематологию и анализ мочи), а также анализ мочи на наркотики.

Субъекты распределяются в одну из двух анализируемых групп (группу 1 и группу 2) и оцениваются на предмет кумулятивного кожного раздражения и контактной сенсибилизации. Субъектам обеих групп, если разрешено в общей характеристике лекарственного препарата, необходимо в случайном порядке нанести исследуемый пластырь трансдермальный, пластырь сравнения и плацебо-пластырь на спину или другие исследуемые участки. Кожные реакции должен оценивать опытный исследователь, маскированный на предмет распределения препаратов. Во избежание избыточной реакции необходимо предусмотреть критерии прекращения испытания.

Каждый субъект принимает участие в следующих 3 последовательных фазах исследования.

Фаза индукции (накопления) раздражения

6. Субъектам группы 1 наносят исследуемый пластырь, пластырь сравнения и плацебо-пластырь на случайно выбранные участки на протяжении 21 дня подряд. Субъектам группы 2 наносят исследуемый пластырь, пластырь сравнения и плацебо-пластырь на случайно выбранные участки три раза в неделю в течение 21 дня (всего 9 нанесений). В группе 2 пластыри остаются на коже в течение 48 часов в рабочие дни и 72 часов – в выходные. Новый пластырь следует наносить на тот же участок, что и предыдущий. Если очередной пластырь надлежит нанести в течение 1 часа после удаления предыдущего, период нанесения нового пластыря можно сократить на этот период времени.

Фаза покоя

7. После фазы индукции (кумуляции) раздражения каждый субъект вступает в двухнедельную фазу покоя. В ходе фазы покоя пластыри не наносятся.

Фаза провокации

8. После фазы покоя пластыри наносят на новые участки кожи на 48 часов в пределах предусмотренных областей.

9. В дополнение к кожной оценке через 0,5 и 24 часов после удаления пластыря, субъекты, принимающие участие в фазе провокации, также возвращаются на обследование на 40 и 41 дни для дополнительной кожной оценки через 48 и 72 часа после удаления последнего пластыря.

10. В целях минимизации влияния вариабельности между индивидуумами каждый участник исследования получает все 3 сравниваемых препарата одновременно. Кроме того, с целью контроля маловероятной возможности взаимодействия «препарат – участок нанесения», все три препарата в случайном порядке наносят на три участка нанесения так, чтобы каждый препарат занимал каждый участок нанесения приблизительно равное число раз среди всех участников исследования.

11. Кожный ответ необходимо оценить у всех субъектов группы 1 и группы 2. Участки нанесения обеих групп оцениваются на предмет раздражения кожи спустя 30 минут после удаления пластыря (балл кожного ответа и балл прочих эффектов). В фазу индукции

(накопления) раздражения новые пластыри наносят каждый раз через 1 час после удаления предыдущего.

12. В целях оценки контактной сенсибилизации в фазу провокации исследуемый пластырь, пластырь сравнения и плацебо-пластырь одновременно наносят на 48 часов на ранее неиспользованные участки субъектов группы 1 и группы 2. Участки нанесения оценивают через 0,5; 24; 48 и 72 часов после удаления пластыря.

13. Кожные реакции проверяют и ранжируют, используя шкалы баллов, приведенные в таблице 1 (кожный ответ) и таблице 2 (прочие эффекты).

Таблица 1

Шкала баллов кожного ответа

Балл	Определение
0	Признаки раздражения отсутствуют
1	Минимальная эритема, едва видимая
2	Четкая эритема, легко видимая; минимальный отек или минимальный папулезный ответ
3	Эритема и папулы
4	Четкий отек
5	Эритема, отек и папулы
6	Везикулярная сыпь
7	Выраженная реакция, выходящая за пределы исследуемого участка

14. Каждое место нанесения получает отдельный балл кожного ответа и балл по шкале прочих эффектов. Для оценки балла кожного ответа необходимо, чтобы, по меньшей мере, 25 % площади пластыря проявили ответ. В ходе фазы провокации (оценка контактной

сенсibilизации) положительным ответом признается лишь балл комбинированного кожного ответа, превышающий 2.

Таблица 2

Шкала баллов прочих ответов

Балл	Определение
0	Не определяется
1	Слегка тусклый внешний вид
2	Выраженная тусклость
3	Тусклость, сопровождаемая шелушением и растрескиванием
4	Тусклость, сопровождаемая трещинами Слой сухого серозного экссудата, покрывающий всю или часть места нанесения пластыря Небольшие петехиальные эрозии и (или) корки

15. «Выраженной» реакцией на исследуемый препарат является балл кожного ответа, равный 3 – 7 или любой кожный балл вместе с баллом по шкале прочих эффектов, равным 4 или более.

Таблица 3

Оценка кожного ответа и прочих эффектов исследуемого препарата, препарата сравнения и плацебо

Группа	Фаза	Оценка исследователем	Оценка исследуемого препарата, препарата сравнения и плацебо
Группа 1	Фаза индукции (накопления) раздражения	Балл кожного ответа Балл прочих эффектов	Средний балл раздражения равен среднему баллу кожного ответа Общее накопленное раздражение равно сумме баллов кожного раздражения Комбинированный кожный ответ равен сумме балла

Группа	Фаза	Оценка исследователем	Оценка исследуемого препарата, препарата сравнения и плацебо
			кожного раздражения и балла прочих эффектов Средний комбинированный балл кожного ответа
Группы 1 + 2	Фаза провокации (контактной сенсibilизации)	Счет кожного ответа Счет прочих эффектов	Комбинированный балл кожного ответа 2:2

16. В основном анализе сравнивают средний балл раздражения (средний по всем наблюдениям кожный ответ в баллах) и общее накопленное раздражение в баллах (сумма баллов кожного ответа во всех наблюдениях) исследуемого препарата и препарата сравнения. Для получения положительной оценки отношения пользы и рисков такого препарата достаточно провести заранее спланированный статистический анализ, основанный на подходе не меньшей эффективности. Для сравнения баллов раздражения между препаратами следует использовать метод двух односторонних t-тестов. Для каждого параметра наименьшие средние квадраты для каждого препарата получают из модели дисперсионного анализа, в котором субъект и препарат являются фиксированными эффектами. Необходимо вычислить отношение наименьших средних квадратов исследуемого препарата к препарату сравнения вместе с 90 %-ным доверительным интервалом. Если 90 %-ный доверительный интервал полностью укладывается в интервал 0,8 – 1,25, делают вывод об эквивалентности двух препаратов.

17. Оценка контактной сенсibilизации проводится в фазу провокации при балле кожного ответа равном или большем 2. Эти данные не требуется подвергать статистическому анализу.

ДОПОЛНЕНИЕ 2
к приложению № 10
к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках Евразийского
экономического союза

Кожная адгезия *in vivo*

**I. Трансдермальные лекарственные препараты,
содержащие новое или известное действующее вещество**

1. Изучение адгезивных функциональных характеристик *in vivo* является, как правило, частью исследований эффективности. На основании анализа рисков и инструкций по применению конкретных препаратов необходимо оценить устойчивость препарата к нормальному человеческому поведению (например, влагоустойчивость при мытье, принятии душа, посещении сауны, использовании увлажнителей, риск снятия при зарядке и (или) во сне, потенциальный перенос партнерам или членам семьи). Необходимо предотвратить случайный перенос пластыря на кожу человека, который его не носит, равно как и минимизировать прочие риски, обусловленные плохой адгезией, посредством обеспечения удовлетворительных адгезивных характеристик пластыря.

2. Адгезия определяется как доля площади, оставшаяся приклеенной в конце интервала дозирования.

3. В целом, ожидается, что 90 %-ный доверительный интервал средней площади прикрепления исследуемого препарата в конце интервала дозирования должен превышать 90 %. Любое несоблюдение

данного требования необходимо обосновать, принимая во внимание все потенциальные риски, обусловленные неполным прикреплением пластыря.

II. Трансдермальный лекарственный препарат, являющийся аналогом зарегистрированного трансдермального лекарственного препарата

4. Изучение адгезивных функциональных характеристик *in vivo* можно включить в исследование клинической фармакокинетики (как с однократным, так и многократным дозированием), или оно может являться независимым исследованием с участием либо пациентов, либо добровольцев. Эти исследования должны, в целом, обеспечивать достаточные адгезионные свойства у целевой популяции, из чего следует, что для изучения адгезии и фармакокинетики могут потребоваться разные исследования.

5. В отсутствие иного обоснования в отношении трансдермальных пластырей, представленных в нескольких дозировках, испытанию *in vivo* следует подвергать пластырь наибольшего размера.

1. Проведение исследования адгезии

6. В целом, не допускается повторная фиксация пластыря, например, путем сильного надавливания на него. Однако если препарат надлежит использовать в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата со специальным слоем, предназначенным обеспечивать достаточную адгезию, исследования адгезии следует проводить, используя этот специальный слой.

Прикрепление	Временная точка оценки							
	.. ч		.. ч		.. ч		.. ч	
	Сравн. № (%)	Иssl. № (%)	Сравн. № (%)	Иssl. № (%)	Сравн. № (%)	Иssl. № (%)	Сравн. № (%)	Иssl. № (%)
Больше или равно 50 %								
От 0 до менее 50 %								

11. В дополнение к индивидуальным и средним долям адгезии во времени необходимо представить гистограмму адгезивности в двух исследуемых группах.

2. Критерии оценки

12. Основная цель оценки:

а) адгезия определяется как доля площади, оставшаяся приклеенной в конце интервала дозирования;

б) в целом, ожидается, что 90 %-ный доверительный интервал средней площади прикрепления исследуемого препарата в конце интервала дозирования должен превышать 90 %. Таким образом, это должно стать основным объектом сравнения;

в) если предполагается, что выполнение данного требования маловероятно, можно установить не меньшую эффективность исследуемого препарата по отношению к препарату сравнения. Это возможно, если препарат сравнения слабо прикрепляется (меньше 90 %). Нижняя граница 90 %-ного доверительного интервала разницы адгезивности (исследуемый препарат минус препарат сравнения) не должна быть меньше 10 %, используя долю адгезии в качестве непрерывной переменной.

13. Кроме того, необходимо оценить и сравнить:

долю адгезии во всех временных точках, чтобы оценить динамику изменения адгезии в ходе исследования;

долю субъектов, сохраняющих более чем 90 %-ное приклепление в каждой оцениваемой временной точке.

долю субъектов со значимой степенью отклеивания (отрыв от кожи или отклеивание более чем половины пластыря) каждого препарата во всех временных точках;

число полностью отклеившихся пластырей в каждой временной точке;

необходимо проанализировать случаи полного отклеивания пластырей, а также проанализировать случаи слабого приклепления с установлением возможных причин и факторов риска.

14. Качественная оценка должна также включать в себя:

наличие остатков при удалении высвобождающего слоя и трансдермального пластыря;

наличие вытекания адгезивного вещества из-под пластыря, что может, привести например, к образованию темного кольца вокруг трансдермального пластыря, подвижности или отклеивания пластыря, образования складок.

Результаты исследования необходимо внести в общую характеристику лекарственного препарата.

ДОПОЛНЕНИЕ 3
к приложению № 10
к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках Евразийского
экономического союза

Корреляция данных, полученных *in vitro* и *in vivo*

I. Введение

1. Корреляция данных, полученных *in vitro* и *in vivo* (IVIVC) — это математическая модель, характеризующая зависимость между свойством лекарственной формы (главным образом, растворением или высвобождением действующего вещества), установленным *in vitro*, и соответствующим ответом *in vivo* (главным образом, плазменной концентрацией действующего вещества или его абсорбированным количеством). Очевидно, что подобная зависимость возникает, только если препарат контролирует скорость появления действующего вещества в плазме.

2. При разработке препарата с модифицированным высвобождением настоятельно рекомендуется устанавливать IVIVC:

для определения высвобождения *in vivo* и влияния на абсорбцию, обусловленного лекарственной формой;

для установления *in vivo* значимости полученных *in vitro* испытаний на растворение и соответствующих спецификаций на растворение;

для обоснования требований биоэвивера на поздних фазах клинической разработки или на пострегистрационном этапе при изменении состава лекарственной формы.

3. Выделяют несколько уровней IVIVC: А, В и С. Уровень А IVIVC, в отличие от уровней В и С, прогнозирует весь профиль «концентрация – время» и в связи с этим настоятельно рекомендуется его достичь. Если IVIVC используется в целях биоэвивера, корреляция уровня А, как правило, является обязательным условием.

4. Полезность IVIVC зависит от того, насколько точно она прогнозирует достигаемую плазменную концентрацию из любого множества данных, полученных *in vitro*. Это, в свою очередь, в значительной степени зависит от дизайна исследований *in vitro* и *in vivo*, использованных для установления и валидации IVIVC.

II. Дизайн исследования

5. Как правило, в перекрестном исследовании здоровым добровольцам дают два или более препаратов с одинаковым механизмом высвобождения с достаточно различающимися профилями растворения и подходящий препарат сравнения (в целях обратной свертки) с быстрым высвобождением действующего вещества (например, раствор для приема внутрь или препарат с обычным высвобождением). Возможны и другие дизайны (например, параллельный, рандомизированный или частично или полностью рандомизированный), которые выбирают в индивидуальном порядке в зависимости от свойств препарата с модифицированным высвобождением, вариабельности, переносимости и т.д. Исследование IVIVC препаратов с модифицированным высвобождением проводят

натошак, даже если препарат рекомендуется принимать с пищей. Содержание действующего вещества в плазме или крови (исходного вещества или иного подходящего аналита в соответствии Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов) определяется как функция от времени.

6. Экстраполяция вне диапазона препаратов, использованных для создания и валидации IVIVC в регуляторных целях (например, составлении спецификаций или запросах биовейвера), не допускается. Таким образом, выбор препаратов требует тщательного рассмотрения, различные аспекты которого (механизм высвобождения, способ обеспечения достаточных различий между препаратами и т.д.) приведены в Руководстве по качеству лекарственных препаратов для приема внутрь с модифицированным высвобождением. Поскольку чувствительность профиля «концентрация – время» любого действующего вещества зависит от его собственных фармакокинетических свойств, выбор препаратов рекомендуется основывать на ожидаемых профилях «плазменная концентрация – время» (имитация использования теоретической IVIVC зависимости или множества потенциальных зависимостей и известных фармакокинетических свойств действующего вещества).

7. Несмотря на допустимость использования различных дозировок для установления IVIVC или оценки внешней прогнозируемости (см. раздел 3.3) следует отметить, что различные дозировки одного и того же препарата, как правило, не рассматриваются в качестве представляющих «различные» скорости высвобождения. По этой причине оценка «различия» профилей растворения разных препаратов,

как правило, основывается на проценте от номинального (или фактического) содержания.

1. Роль и выбор препарата сравнения для обратной свертки

8. Препарат сравнения для обратной свертки – это препарат с быстрым высвобождением, включенный в исследования IVIVC с целью оценки высвобождения действующего вещества *in vivo* как функции от времени из каждого препарата с модифицированным высвобождением (см. раздел 3.2). Профиль «высвобождение *in vivo* – время» препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь, как правило, получают путем обратной свертки. Он отражает истинное высвобождение действующего вещества *in vivo*, только если препарат сравнения – раствор для приема внутрь (в желудке и желудочно-кишечном тракте этот раствор не образует осадка). Если скорость растворения препарата с обычным высвобождением превышает его абсорбцию (что, как правило, выдерживается для действующих веществ, выбранных для разработки препарата с модифицированным высвобождением), в качестве препарата сравнения в исследованиях можно использовать препараты с обычным высвобождением, которые также проявят хорошее приближение высвобождения действующего вещества *in vivo* из препаратов с модифицированным высвобождением. В некоторых случаях в качестве препарата сравнения для IVIVC используется препарат для внутривенного введения. Он также дает хорошее приближение высвобождения действующего вещества *in vivo*, если абсорбция достаточно быстрая (например, у действующих веществ с высокой проникающей способностью). Если проникающая

способность вносит вклад (в дополнение к высвобождению из препарата) в скорость абсорбции действующего вещества из препаратов с модифицированным высвобождением, оптимальным препаратом сравнения является раствор для приема внутрь (он лучше, чем препарат для внутривенного введения и препарат с обычным высвобождением). В отношении действующих веществ с низкой растворимостью и (или) проникающей способностью, особенно если проникающая способность изменяется на протяжении желудочно-кишечного тракта, ценность могут представлять подходы к IVIVC, основанные на ФКОФ-моделировании.

9. Надлежащим препаратом сравнения для внутримышечных (подкожных) депо-препаратов, является водный раствор, вводимый тем же путем (предпочтительно) или препарат для внутривенного введения. Надлежащим препаратом сравнения для систем трансдермальной доставки является препарат для внутривенного введения.

10. Препарат сравнения необходимо включать в каждое исследование, данные которого будут использованы для установления IVIVC, а также оценки внутренней или внешней прогнозируемости. Преимуществом включения препарата сравнения в исследования IVIVC является повышение вероятности успешного установления и валидации IVIVC, особенно для целей внешней оценки прогнозируемости. Препарат сравнения является одним из наиболее важных элементов дизайна успешной IVIVC, поскольку он на индивидуальной основе нормализует различия в фармакокинетике действующего вещества. Он используется в каждом методе анализа данных, как при внутренней, так и внешней валидации. Он особенно важен, если вариабельность между индивидуумами является умеренной или высокой, а число субъектов

исследования ее не компенсирует. Если вариабельность низкая и (или) число субъектов достаточно большое, возможно установить и успешно валидировать IVIVC без использования препарата сравнения (например, путем использования данных научной литературы или ранее созданной модели популяционной фармакокинетики). Однако в целях принятия информированного решения ее оптимально устанавливать с помощью имитации, используя известную вариабельность и предлагаемый дизайн исследования. В отношении воспроизведенных препаратов с модифицированным высвобождением можно использовать препарат сравнения с модифицированным высвобождением с целью нормализации различий в клиренсе между субъектами, однако этот способ менее надежен. Данную стратегию можно также оценить посредством имитации, принимая во внимание вариабельность препарата сравнения и препарата сравнения с модифицированным высвобождением.

2. Время отбора образцов

11. Вопросы выбора временных точек отбора образцов *in vitro* рассматриваются в Руководстве по качеству лекарственных препаратов для приема внутрь с модифицированным высвобождением. При выборе временных точек отбора образцов в исследованиях растворения *in vitro* и образцов крови (плазмы) *in vivo* необходимо учитывать то, что данные в анализе IVIVC будут объединены. Поэтому рекомендуется придерживаться целостного подхода при планировании исследования IVIVC (включая испытание на растворение *in vitro*).

12. Выбор временных точек отбора образцов крови (плазмы) лучше всего принимать на основании моделирования с использованием

фактических (или моделированных) данных высвобождения *in vitro* клинических серий, произведенных для целей исследования IVIVC. Если на растворение *in vitro* влияют рН или скорость вращения, число погружений в минуту (dpm) или скорость потока (в зависимости от аппарата), целесообразно осуществлять моделирование, используя множество профилей растворения *in vitro* в целях составления режима отбора образцов для охвата множества потенциальных вариантов поведения *in vivo*. Кроме того, при наличии некоторого предварительного понимания вероятной IVIVC зависимости, ее лучше встроить в начальное моделирование. Например, в отношении препаратов с контролируемым высвобождением, вводимых инъекционным путем, испытание на растворение *in vitro* часто проводят в течение 24 – 48 ч, тогда как предполагаемая продолжительность доставки *in vivo* составляет 1 – 2 месяца. Таким образом, для создания более реалистичной картины ожидаемого поведения *in vivo* и лучшего выбора надлежащих временных точек отбора образцов исследуемых препаратов, временной фактор (или, в целях учета неопределенности ожидаемого высвобождения *in vivo*, несколько факторов) можно определить заранее и включить его в модель.

3. Количество субъектов

13. Количество субъектов, подлежащее включению в исследование IVIVC, зависит от вариабельности между индивидуумами и внутрииндивидуальной вариабельности абсорбции и фармакокинетики действующего вещества лекарственного препарата. Несмотря на невозможность дачи четких рекомендаций, прагматичным подходом

является включение в перекрестное исследование IVIVC не менее 12 субъектов.

III. Установление и валидация IVIVC

1. Общие положения

14. Конечной целью установления IVIVC является надежное прогнозирование всей динамики изменения плазменной концентрации во времени препарата с модифицированным высвобождением на основании данных высвобождения *in vitro*. В принципе, для этих целей допустимо использовать любую научно обоснованную методологию. Несмотря на то, что далее описаны некоторые ее разновидности, методология продолжает развиваться, поэтому перечень используемых методологий не следует рассматривать в качестве исчерпывающего. Поскольку целью установления IVIVC является прогнозирование с помощью различных данных высвобождения *in vitro* без получения данных о плазменной концентрации *in vivo*, достигаемой после применения препарата с модифицированным высвобождением, обязательным условием является применимость одной IVIVC зависимости ко всем препаратам, использованным при ее создании и валидации.

2. Допустимые методы анализа данных

15. Двумя основными категориями математических подходов к моделированию IVIVC являются одно- и двухэтапные методы. Двухэтапный метод основан на обратной свертке. К одноэтапным

методам относятся метод, основанный на свертке, и метод, основанный на дифференциальных уравнениях, и использовании ФКОФ-моделей.

16. Методы, основанные на обратной свертке, включают два этапа анализа данных и могут использоваться как основной метод анализа IVIVC или в целях поискового анализа, предваряя одноэтапный метод (методы). На первом этапе осуществляется обратная свертка с целью оценки динамики абсорбции *in vivo*. Вместо камерных методов, предпочтительно использовать такие некамерные методы, такие как метод Wagner-Nelson или Loo-Riegelman. Методология обратной свертки содержится в коммерчески доступном программном обеспечении для фармакокинетического анализа. Как правило, она включает подгонку функции ответа единичного импульса (C_δ) к данным препарата сравнения для каждого субъекта с последующей обратной сверткой данных, полученных у отдельного субъекта, для каждого препарата с модифицированным высвобождением, с целью получения скорости поступления *in vivo*, $r(t)$, согласно следующей зависимости:

$$C(t) = r(t) \times C_\delta = \int_0^t C_\delta(t - \tau)r(\tau)d\tau$$

где:

C – плазменная концентрация;

C_δ – ответ на единичный импульс (т.е. профиль плазменной концентрации, формирующийся после мгновенной абсорбции единичной дозы действующего вещества);

* – оператор свертки.

17. На втором этапе устанавливают зависимость между накопленной абсорбцией *in vivo* и высвобождением действующего

вещества *in vitro*. В соответствии с общепринятыми в математическом моделировании рекомендациями, необходимо стремиться к экономии и использовать простейшую модель для описания данных. Обычно используют модели с увеличивающейся сложностью, начиная с линейных зависимостей и далее усложняя их при необходимости в соответствии с данными и вопросами биологической правдоподобности. Несмотря на стремление получить линейную зависимость между абсорбцией *in vivo* и высвобождением *in vitro*, она не является обязательной. К тому же имеется множество физиологических и физико-химических факторов, которые делают ее маловероятной. В принципе, при наличии обоснования, основанного на понимании состава, физико-химических, фармакокинетических и физиологических факторов, контролирующих высвобождение действующего вещества *in vitro* и *in vivo*, приемлема любая зависимость, применимая ко всем IVIVC препаратам, включая сигмовидную, Хилла, использование параметров и подходов масштабирования времени и временных сдвигов, учитывающих неполноту абсорбции (например, время отсечения абсорбции для препаратов для приема внутрь). Различные диапазоны времени для каждого препарата указывают на отсутствие единой зависимости для IVIVC препаратов. Методы, основанные на обратной свертке, особенно полезны при поисковом анализе данных в процессе построения модели, поскольку они дают графическое представление (накопленное количество, абсорбированное *in vivo*, в сравнении с накопленным количеством, высвобожденным *in vitro*, и графики Леви: время абсорбции определенной части дозы *in vivo* в сравнении со временем высвобождения определенной части дозы *in vitro*). Это представление можно использовать для выявления

подходящих моделей для IVIVC зависимости и получения необходимых исходных оценок параметров, необходимых для одноэтапных методов моделирования.

18. Методы, основанные на дифференциальном уравнении, основанном на свертке, и на ФКОФ-моделях, рассматриваются в качестве одноэтапных, поскольку моделирование включает использование полученных данных напрямую без преобразований (т.е. без обратной свертки). Одноэтапные подходы дают ряд преимуществ, по сравнению с методами, основанными на обратной свертке, поскольку модель напрямую прогнозирует профиль «плазменная концентрация – время»; моделирование сосредоточено на способности прогнозировать измеримые количества, а не косвенно рассчитанные количества, такие как накопленное абсорбированное количество. Кроме того, эти результаты легче поддаются интерпретации с позиций влияния высвобождения *in vitro* на стандартные параметры биоэквивалентности. Камерный подход допускает нелинейную (например, Михаэлиса-Ментен) фармакокинетику, тогда как метод, основанный на свертке, предполагает лишь линейную кинетику. Несмотря на то, что методы, основанные на свертке и дифференциальном уравнении, являются одноэтапными, они различаются по форме зависимости между высвобождением *in vitro* и плазменной концентрацией действующего вещества. При подходе, основанном на свертке, используется интегральное преобразование, показанное выше в отношении зависимости между концентрацией препарата с модифицированным высвобождением, $C(t)$, заданной скоростью поступления *in vivo*, $r(t)$, и ответом единичного импульса, $C\delta$:

$$C(t) = r(t) \times C_{\delta} = \int_0^t C_{\delta}(t - \tau)r(\tau)d\tau$$

В подходе, основанном на дифференциальном уравнении, используется традиционная камерная модель фармакокинетики действующего вещества, которое также включает функцию поступления.

В обоих случаях уравнение IVIVC определяет зависимость между высвобождением действующего вещества *in vitro* [$r_{dis}(t)$] и ее абсорбцией *in vivo* [$r(t)$]. Простейшая зависимость характеризует, как растворение действующего вещества отражает скорость абсорбции. В этом случае

$$r(t) = r_{dis}(t)$$

В уравнение IVIVC можно включить различные, более сложные функции, учитывающие латентные периоды абсорбции, различие в сроках растворения *in vivo* и абсорбции *in vivo*, а также изменение проникающей способности на протяжении желудочно-кишечного тракта. Например, следующее уравнение включает латентный период (t_0), фактор масштабирования (s_1), фактор масштабирования (s_r), учитывающий неполную абсорбцию и использование различных единиц между растворением *in vitro* и абсорбцией *in vivo*

$$r(t) = s_r \cdot r_{diss}(t_0 + s_1 \cdot t)$$

В подходе, основанном на дифференциальном уравнении, используется традиционная камерная модель фармакокинетики действующего вещества, которая также включает функцию поступления. В качестве альтернативы можно использовать ФКОФ-модель. Эта модель должна быть механистической и располагать достаточными экспериментальными данными для надлежащего

описания фаз абсорбции, метаболизма, распределения и элиминации испытуемого действующего вещества. Подобно методу свертки, основанному на дифференциальном уравнении, в подходе ФКОФ в качестве поступления используется профиль высвобождения *in vitro*, дающий плазменный профиль, который прогнозирует функциональные характеристики препарата *in vivo*

$$r(t) = \varphi_{abs}(t) s_r r_{dis}(t_0 + s_1 t)$$

При использовании двухэтапного подхода средний профиль абсорбции получают после усреднения профилей абсорбции отдельных субъектов (т.е. по результатам индивидуальной обратной свертки), а не обратной свертки усредненных профилей «концентрация – время». Если только данные растворения *in vitro* не являются явно вариабельными, использование среднего растворения в норме оказывает небольшое влияние на результат анализа данных и рассматривается в качестве приемлемой практики.

Квалификация (аттестация) и оценка прогнозируемой способности модели IVIVC

19. Выбор модели следует основывать на понимании физико-химических свойств действующего вещества, его абсорбционных характеристик, характеристик теста на растворение и критериев оценки степени согласия (например, проверка прогноза. На основе уже имеющихся данных). Целью модели является возможность достаточно точного прогнозирования ожидаемой кривой «плазменная концентрация – время» на основании данных растворения *in vitro* модифицированного препарата. Это подтверждается путем графического сравнения прогнозных и фактических концентраций и

расчета ошибок прогнозирования для обобщенных параметров, включая, по меньшей мере, C_{\max} , AUC_{0-t} и частичную AUC .

20. При использовании ФКОФ для разработки IVIVC необходимо подтвердить, что модель прогнозирует данные препарата сравнения, а также данные препарата с модифицированным высвобождением. В целях обоснования функциональности модели необходимо представить достаточный объем данных.

21. В большинстве анализов IVIVC в целях прогнозирования усредненного профиля «концентрация – время» *in vivo* используется усредненное растворение *in vitro*. Данный подход не способен должным образом учесть случайную вариацию *in vitro*, но что еще более важно, *in vivo*. С этих позиций одноэтапные подходы имеют преимущество, поскольку с их применением можно осуществлять анализ нелинейных смешанных эффектов, который позволяет включить в модель индивидуальную вариабельность, что потенциально улучшает надежность модели при прогнозировании показателей биоэквивалентности новых препаратов.

22. В целом, модель IVIVC считается достаточно точной, если на основании визуальной проверки удастся хорошо спрогнозировать всю кривую «концентрация – время», а ошибки прогнозирования находятся в приемлемых пределах. Внутреннюю прогнозируемость оценивают с помощью модели IVIVC профиля «концентрация – время» на основании соответствующих данных о растворении каждого препарата. Обобщенные параметры (C_{\max} и т.д.) рассчитывают, исходя из прогнозируемой кривой «концентрация – время» и сравнивают с соответствующими обобщенными параметрами фактических данных. Абсолютное значение ошибки прогнозирования для всех обобщающих

параметров не должно превышать 15 % для каждого препарата, а усредненная ошибка прогнозирования для всех препаратов, использованных при разработке IVIVC, не должна превышать 10 % для каждого обобщающего параметра. Если отдельный препарат неточно прогнозируется с помощью IVIVC, допустимо пересоздать IVIVC, исключив препарат-выброс, что приведет к включению в IVIVC более узкого диапазона данных растворения. Однако в дальнейшем уже это будет задавать диапазон, в пределах которого IVIVC принимается в качестве прогнозируемой, влияя тем самым на возможность обоснования спецификаций и биоэквивалентности. Должны остаться, по меньшей мере, два препарата, а исключение необходимо подкрепить анализом возможных причин отклонений (например, вследствие механизма высвобождения, процесса производства).

23. В дополнение к оценке внутренней прогнозируемости с использованием серий, включенных в формальное исследование IVIVC, рекомендуется продолжить подтверждение применимости IVIVC с дополнительными опытными сериями (например, крупномасштабными сериями, использованными в опорных исследованиях, дополнительными дозировками, последующими изменениями состава, изученными *in vivo*, и т.д.). В идеале, во всех случаях проведения фармакокинетических исследований препаратов с различающимися профилями высвобождения *in vitro* необходимо использовать эти данные для получения или усиления данных в пользу *in vivo* испытания на растворение *in vitro*. Это возможно посредством перекрестной разработки IVIVC с использованием маломасштабных серий и внешней валидации с использованием крупномасштабных серий. В любом случае при любой разработке IVIVC необходимо подтвердить, что зависимость

верна для серий, отражающих свойства препарата, выводимого на рынок.

24. Процедура анализа внешней прогнозируемости совпадает с вышеописанной процедурой с использованием ранее разработанной IVIVC. Профили «концентрация – время» прогнозируются на основании фармакокинетики препарата с быстрым высвобождением (т.е. препарата сравнения), включенного в исследование в целях внешней валидации, и данных растворения *in vitro* определенной серии, использованной для внешней валидации. Абсолютное значение ошибки прогнозирования для всех обобщенных параметров не должно превышать 10 % для каждого препарата, использованного в целях внешней валидации.

Отчетность

25. Отчет об установлении IVIVC должен включать перечень всех исследований *in vivo*, проведенных с препаратом с модифицированным высвобождением, а также обоснование отбора данных для анализа IVIVC. Перечень данных должен включать индивидуальные данные и обобщенные статистические данные растворения *in vitro*, данные «плазменная концентрация – время», полученные фармакокинетические параметры и накопленное абсорбированное количество (полученное путем обратной свертки, даже если в целях использования модели применялся одноэтапный метод) для всех серий.

26. Графическое отображение должно включать растворение *in vitro* во времени (с указанием клинически значимых серий, таких как препарат, подлежащий выведению на рынок, и т.д.), накопленное абсорбированное количество во времени, скорость абсорбции во времени, сопоставление динамики растворения и абсорбции (в целях

оценки диапазонов времени, латентных периодов времени между данными *in vitro* и *in vivo*), накопленное абсорбированное количество *in vivo* (в % по отношению к препарату сравнения) в сравнении с высвобожденным количеством (в % от дозы) *in vitro* в тот же момент времени (с перекрытием 1:1, линиями регрессии, если необходимо) всех препаратов, включенных в анализ IVIVC. При наличии явных временных различий между периодами времени высвобождения *in vitro* и абсорбцией *in vivo* (т.е. при отклонении от 1:1) полезным графическим отображением является график Леви (время высвобождения определенной доли *in vivo* в сравнении со временем высвобождения для той же доли *in vitro*).

27. Необходимо описать метод теста на растворение и привести обоснование его пригодности с учетом физико-химических свойств действующего вещества и т.д.

28. Необходимо представить полное описание методологии моделирования и использованного программного обеспечения, а также основания принятия решений, подкрепив их анализом состава, физико-химических, фармакокинетических и физиологических факторов, контролирующих высвобождение действующего вещества *in vitro* и *in vivo*. При использовании камерного метода обратной свертки (например, Wagner-Nelson или Lou-Riegelman) необходимо проанализировать пригодность подхода.

29. Необходимо представить графики, характеризующие степень согласия, подходящие к использованной методологии моделирования, а также итоговые оценки параметров для всех подогнанных данных (например, растворение *in vitro* и абсорбция *in vivo*, если модель использует интерполяцию, а также для самой модели IVIVC).

30. В таблицу необходимо занести данные «плазменная концентрация – время», спрогнозированные с помощью окончательной модели IVIVC, полученные параметры и связанную с ними ошибку прогнозирования. Необходимо представить графическое сравнение прогнозных и фактических профилей «концентрация – время».

ДОПОЛНЕНИЕ 4
к приложению № 10
к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках Евразийского
экономического союза

**Краткие общие рекомендации по проведению исследований
при упрощенной регистрации лекарственных препаратов**

Таблица 1

Одноразовый препарат с пролонгированным высвобождением
(согласно общей характеристике лекарственного препарата,
препарат принимают натощак либо натощак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак ^{**}	Исследование с однократным дозированием после еды ^{**}	Исследование с многократным дозированием натощак [*]
высокая	да	да	да
средняя	да	биоэкви­валент при схожести формы ^{***}	биоэкви­валент ^{***}
низкая	да	биоэкви­валент при схожести формы ^{***}	биоэкви­валент ^{***}

* критерии необходимости проведения содержатся в подразделе 2 раздела VI Приложения
** при выполнении критериев (подраздел 7 раздела VI Приложения) возможен выбор крайних вариантов

*** если выполняются критерии (см. раздел VI Приложения), возможен биоэкви­валент некоторых дозировок или подход крайних вариантов

Таблица 2

Однородный препарат с пролонгированным высвобождением
(согласно общей характеристике лекарственного препарата,
препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натошак ^{**}	Исследование с однократным дозированием после еды ^{**}	Исследование с многократным дозированием натошак [*]
высокая	да	да	да
средняя	биокейвер при схожести формы ^{***}	да	биокейвер ^{***}
низкая	биокейвер при схожести формы ^{***}	да	биокейвер ^{***}

* критерии необходимости проведения содержатся в подразделе 2 раздела VI Руководства

** при выполнении критериев (подраздел 7 раздела VI Руководства) возможен выбор крайних вариантов

*** если выполняются критерии (раздел VI Руководства), возможен биокейвер некоторых дозировок или подход крайних вариантов

Таблица 3

Многочисленный препарат с пролонгированным высвобождением
(согласно общей характеристике лекарственного препарата,
препарат принимают натошак либо натошак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натошак	Исследование с однократным дозированием после еды	Исследование с многократным дозированием натошак [*]
высокая	да	да	да
средняя	биокейвер ^{**}	биокейвер ^{**}	биокейвер ^{**}
низкая	биокейвер ^{**}	биокейвер ^{**}	биокейвер ^{**}

* критерии необходимости проведения содержатся в подразделе 2 раздела VI Руководства

** если выполняются критерии (раздел VI Руководства), возможен биокейвер некоторых дозировок или подход крайних вариантов

Таблица 4

Многоединичный препарат с пролонгированным высвобождением
(согласно общей характеристике лекарственного препарата,
препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак	Исследование с однократным дозированием после еды	Исследование с многократным дозированием натощак*
высокая	да	да	да
средняя	биовейвер**	биовейвер**	биовейвер**
низкая	биовейвер**	биовейвер**	биовейвер**

* критерии необходимости проведения содержатся в подразделе 2 раздела VI Руководства;

** если выполняются критерии (раздел VI Руководства), возможен биовейвер некоторых дозировок или подход крайних вариантов.

Таблица 5

Одоединичный препарат с отсроченным высвобождением
(согласно общей характеристике лекарственного препарата,
препарат принимают натощак либо натощак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак*	Исследование с однократным дозированием после еды*
высокая	да	да
средняя	да	биовейвер при схожести формы**
низкая	да	биовейвер при схожести формы**

* если выполняются критерии (подраздел 7 раздела VI Руководства), возможен подход крайних вариантов;

** если выполняются критерии (раздел VI Руководства), возможен биовейвер некоторых дозировок или подход крайних вариантов.

Таблица 6

Одоединичный препарат с отсроченным высвобождением
(согласно общей характеристике лекарственного препарата,
препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак**	Исследование с однократным дозированием после еды**
высокая	да	да
средняя	биовейвер при схожести формы**	да
низкая	биовейвер при схожести формы**	да

* если выполняются критерии (см. подраздел 7 раздела VI Руководства), возможен подход крайних вариантов;

** если выполняются критерии (раздел VI Руководства), возможен биолейвер некоторых дозировок или подход крайних вариантов.

Таблица 7

Многояединичный препарат с отсроченным высвобождением
(согласно общей характеристике лекарственного препарата,
препарат принимают натощак либо натощак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак	Исследование с однократным дозированием после еды
высокая	да	да
средняя	биолейвер*	биолейвер*
низкая	биолейвер*	биолейвер*

* если выполняются критерии (раздел VI Руководства), возможен биолейвер некоторых дозировок или подход крайних вариантов

Таблица 8

Многояединичный препарат с отсроченным высвобождением
(согласно общей характеристике лекарственного препарата,
препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак	Исследование с однократным дозированием после еды
высокая	да	да
средняя	биолейвер*	биолейвер*
низкая	биолейвер*	биолейвер*

* если выполняются критерии (раздел VI Руководства), возможен биолейвер некоторых дозировок или подход крайних вариантов