

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

ПРИЛОЖЕНИЕ № 9

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

ТРЕБОВАНИЯ

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

I. Введение

1. Настоящие Требования содержат указания по подтверждению биоэквивалентности *in vivo* кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения при помощи проведения фармакодинамических исследований с использованием метода модифицированного биоанализа сужения сосудов по Стаутон-МакКензи (биоанализ сужения сосудов, биоанализ побледнения кожи). Указанный метод предполагает оценку длительности воздействия для контроля дозы вводимых кортикостероидных препарата для местного применения. Предложенный метод предусматривает пилотное исследование «длительность воздействия дозы – ответ» для определения приемлемой длительности воздействия дозы в основном (опорном) исследовании, далее следует основное (опорное) исследование биоэквивалентности *in vivo* с репликативным дизайном и

подтверждением приемлемой зависимости «длительность воздействия дозы – ответ» субъектов. Как и все биоаналитические методики, данный фармакодинамический биоанализ требует детальной валидации, которая является обязанностью спонсора.

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

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

II. Определения

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

«субъект, не ответивший на лечение» (nonresponder) – субъект, не проявляющий ответ на однократную длительность воздействия дозы

референтного лекарственного препарата в тех же условиях – с окклюзией или без таковой – использованных в пилотном и основном (опорном) исследованиях;

«субъект ответивший на лечение» (responder) – субъект, проявляющий ответ на однократную длительность воздействия дозы референтного лекарственного препарата в тех же условиях – с окклюзией или окклюзии – использованных в пилотном и основном (опорном) исследованиях;

III. Общие положения

5. Подтверждение биоэквивалентности 2 твердых лекарственных форм для приема внутрь обычно основывается на сравнении концентраций действующего вещества и (или) метаболита в доступной биологической жидкости (например, в крови или моче) после однократного или многократного дозирования каждого лекарственного препарата здоровым добровольцам. При невыполнимости этого метода для подтверждения биоэквивалентности разрешается использовать другие методы исследований *in vivo* и *in vitro*. В порядке убывания предпочтительности эти методы включают в себя:

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

6. Для установления биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения, если концентрация действующего вещества или его метаболитов не может

быть оценена в доступных биологических жидкостях, требуется проведение фармакодинамического или клинического исследования *in vivo*. Клинические исследования обычно требуют включения большого числа субъектов и нередко не обладают достаточной чувствительностью. В противоположность этому, фармакодинамические исследования позволяют получить приемлемые данные о биоэквивалентности при относительно небольшом числе субъектов.

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

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

9. Настоящие Требования предполагают проведение 2 исследований *in vivo* – пилотного исследования зависимости

«длительность воздействия дозы – ответ», и основного (опорного) исследования биоэквивалентности *in vivo* для сравнения исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Пилотное исследование характеризует зависимость «длительность воздействия дозы – ответ» в рамках модели определения E_{max} и проводится с использованием исключительно референтного лекарственного препарата. Предпочтительный для подтверждения биоэквивалентности метод длительности воздействия дозы основан на использовании 3 длительностей воздействия дозы: ED_{50} , D_1 и D_2 . Сравнение исследуемого и референтного кортикостероидных лекарственных препаратов в основном (опорном) исследовании проводится на уровне длительности воздействия дозы, приблизительно эквивалентной популяционной ED_{50} по результатам пилотного исследования. Чувствительность в основном (опорном) исследовании устанавливается посредством нанесения референтного калибровочного стандарта на двух уровнях длительности воздействия дозы: D_1 (калибровочный стандарт с более короткой длительностью воздействия дозы) и D_2 (калибровочный стандарт с большей длительностью воздействия дозы). Рекомендуется устанавливать D_1 равной примерно $0,5 \times ED_{50}$, а D_2 – $2 \times ED_{50}$ по результатам пилотного исследования. Каждый субъект выступает в роли «детектора» в таком исследовании, поэтому только данные тех субъектов, у которых отношение D_2/D_1 фармакодинамических ответов соответствует установленному минимальному значению, могут быть включены в анализ и подвергнуты статистической обработке для подтверждения биоэквивалентности *in vivo*.

IV. Исследование фармакодинамических эффектов: анализ сужения сосудов

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

валидации и стандартизации метода анализа сужения сосудов кожи как биоанализа;

выбора в качестве наблюдателя – персонала, прошедшего подготовку с целью надлежащей оценки сужения сосудов.

1. Валидация и стандартизация метода анализа сужения сосудов

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

12. В процессе экспертизы регистрационного досье кортикостероидного лекарственного препарата необходимо проводить сопоставление результатов валидации ВЭЖХ или ГЖХ методики для количественного определения концентрации кортикостероидного лекарственного препарата в крови после введения его определенной

дозы с результатами валидацией методики биоанализа сужения сосудов. При использовании биоанализа сужения сосудов ответ детектора ВЭЖХ или ГЖХ на известное количество действующего вещества заменяется наблюдаемым фармакодинамическим ответом на количество введенного действующего вещества – в данном случае сужением сосудов на кортикостероидный лекарственный препарат для местного применения.

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

Линейность

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

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

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

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

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

17. Установление зависимости «доза – эффект» для кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения должно быть основано на использовании способа обеспечивающего надежное нанесение заданной дозы лекарственного препарата на кожу. Допускается использование 1 из следующих 3 методов, обеспечивающих надежное нанесение изучаемой дозы кортикостероидного лекарственного препарата:

метод длительности воздействия дозы;

метод разбавления;

метод поверхности.

Методы разбавления и длительности дозы являются хорошо стандартизуемыми и воспроизводимыми методами, однако метод разбавления не всегда позволяет учесть особенности различий в составе препаратов. Метод длительности воздействия дозы является наиболее подходящим для подтверждения биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения. Установление зависимости «длительность воздействия дозы – ответ» для кортикостероидных лекарственных препаратов для

местного применения позволит определить точки для зависимости «ответ – время», когда сужение сосудов становится нечувствительным. В целом, чтобы гарантировать наблюдение максимального фармакодинамического ответа при каждой длительности дозы, временная динамика ответа должна определяться до возвращения к исходному уровню.

Правильность, прецизионность и чувствительность

18. Разработка методологии установления правильности, прецизионности и чувствительности биоанализа для кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения должна проводиться одновременно с построением приемлемой стандартной кривой для анализа сужения сосудов. Для каждой популяции, используемой в исследовании необходимо разработать такую методологию и построить стандартную кривую для анализа сужения сосудов. Подобно стандартному анализу концентрации действующего вещества в крови или моче, эти сведения получают, используя контрольную группу, субъекты которой не подвергаются воздействию, и калибровочные стандарты, содержащие исследуемый кортикостероидный препарат для местного применения. Воспроизведение результатов испытаний в контрольной группе и с применением калибровочных стандартов позволяет оценить коэффициенты вариации. Подобно стандартным ВЭЖХ- и ГЖХ-методикам, калибровочный стандарт которых подразумевает оценку ответа детектора на известную концентрацию действующего вещества, в фармакодинамическом биоанализе кортикостероидного

лекарственного препарата для местного применения, основанном на длительности воздействия дозы, калибровочный стандарт подразумевает нанесение стандартной дозы кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения на периоды времени разной продолжительности.

2. Оценка сужения сосудов

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

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

21. В связи с наличием циркадного ритма изменения реакции кожных сосудов, связанного с циркадным ритмом содержания кортизола в плазме побледнение кожи следует оценивать за два последовательных 24 часовых интервала (48 часов). Данные площади под фармакодинамической кривой (AUEC), полученные в течение по меньшей мере 24 часов с момента удаления или нанесения

лекарственного препарата, применимы для оценки биоэквивалентности (пункт 51 настоящих Требований).

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

разница в ответах между левой и правой руками;

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

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

V. Пилотное исследование зависимости «длительность воздействия дозы – ответ»

23. Целью пилотного исследования является оценка зависимости «длительность воздействия дозы – ответ», которая должна быть изучена

в ходе основного (опорного) исследования биоэквивалентности *in vivo* для кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения. Данное исследование аналогично разработке стандартной кривой при анализе содержания действующего вещества в биологической матрице. Результат пилотного исследования позволяет получить сведения о зависимости «длительность воздействия дозы – ответ», необходимой для определения параметров ED_{50} , D_1 и D_2 , используемых в основном (опорном) исследовании биоэквивалентности *in vivo*, и оценку доли субъектов, которые предположительно будут соответствовать минимальному отношению D_2/D_1 -показателей AUEC в основном (опорном) исследовании. Поскольку результаты пилотного исследования могут функционально зависеть от условий исследования, включая среди прочих факторов характеристики популяции субъектов, методологию оценки побледнения кожи, количество нанесенного лекарственного препарата, положения настоящего Приложения рекомендуют проводить пилотное исследование в каждом исследовательском центре для каждого референтного лекарственного препарата в исследовании.

1. Дизайн исследования и анализ

24. Исследование «длительность воздействия дозы – ответ» проводится только с референтным кортикостероидным лекарственным препаратом с рандомизацией участков нанесения по длительности воздействия дозы. Используют длительность воздействия дозы от 0,25 до 6,0 часов, а также необработанные контрольные участки на каждой

руке для возможности поправки на изменение цвета участков кожи, подверженных влиянию лекарственного препарата в ходе исследования, независимо от продолжительности воздействия лекарственного препарата. Поскольку носитель (основа) соответствующего референтного кортикостероидного лекарственного препарата, как правило, не доступен, необработанные контрольные участки представляют собой необработанные участки кожи, а не области кожи, на которые нанесен носитель (основа).

25. Хроаметрическую оценку фармакодинамического ответа на кортикостероидный лекарственный препарат для местного применения после каждого нанесения и удаления дозы лекарственного препарата проводят через разные периоды времени, а не в одной временной точке.

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

27. В исследование включают 12 субъектов.

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

положительных результатов изучения биоэквивалентности у человека (*in vivo*) для большей дозировки лекарственного препарата;

представления данных о сопоставимости состава вспомогательных веществ более низких дозировок исследуемого лекарственного препарата с соответствующими дозировками референтного лекарственного препарата как в отношении их качественного состава (параметр Q_1) так и в отношении количественного содержания каждого компонента состава (параметр Q_2).

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

2. Критерии включения субъектов в исследование

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

субъект с верифицированным диагнозом «здоров»;

субъект у которого наблюдается выраженное сужение сосудов в ответ на применение кортикостероидного лекарственного препарата местного действия (субъект, ответивший на лечение);

наличие подписанного информированного согласия;

готовность субъекта следовать условиям проведения исследования.

3. Критерии не включения субъектов в исследование и критерии исключения субъектов из исследования

30. При планировании и проведении исследования применяют следующие критерии невключения субъектов в исследование:

клинически значимая артериальная гипертензия или болезни системы кровообращения;

курение в течение одной недели до начала исследования и во время исследования;

потребление более 500 мг кофеина в день до начала или во время исследования (чашка кофе содержит около 85 мг кофеина);

клинически значимые алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе;

использование дерматологических лекарственных препаратов для местного применения, наносимых на переднюю поверхность предплечий (включая предшествующее нанесение кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения в ходе фармакодинамического исследования на определенный участок кожи) в течение 1 месяца до начала исследования;

нежелательные реакции на кортикостероидные лекарственные препараты местного или системного действия;

любое заболевание в анамнезе или в настоящее время, включая активный дерматит или любое другое дерматологическое состояние,

которые могут существенно повлиять на фармакодинамический ответ на вводимый лекарственный препарат;

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

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

любое очевидное различие в цвете кожи рук субъекта.

4. Ограничения, налагаемые на субъектов во время исследования

31. Во время исследования на субъектов налагаются следующие ограничения:

на протяжении исследования не допускается физическая нагрузка на руки, а также интенсивная физическая нагрузка на организм в целом;

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

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

5. Скрининг субъектов, ответивших на лечение

32. Включение в исследование субъектов, не ответивших на лечение снижает возможность обнаружить по результатам исследования истинные различия между исследуемым и референтным лекарственными препаратами, если они существуют. Поэтому в пилотное исследование «длительность воздействия дозы – ответ» и основное (опорное) исследование биоэквивалентности необходимо включать только субъектов, ответивших на лечение – субъектов, у которых наблюдается выраженное сужение сосудов в ответ на применение референтного лекарственного препарата.

33. Количественная оценка побледнения кожи в пилотном и основном (опорном) исследованиях с помощью хромаметра считается наиболее приемлемой. Однако из-за дискретности бальной шкалы (0 – 3 или 0 – 4 баллов) для визуального считывания, определение статуса «ответчик» может быть основано на визуальной оценке. Предлагаемая длительность воздействия дозы – 4 часа (для препаратов III группы активности) или 6 часов с оценкой побледнения кожи через 2 часа после удаления лекарственного препарата. Субъект, ответивший на лечение, демонстрирует при визуальной оценке изменение по меньшей мере в одну единицу.

34. Чтобы сохранить участки кожи на предплечье для использования в исследованиях «длительность воздействия дозы – ответ» или исследованиях биоэквивалентности, статус субъекта, ответившего на лечение, можно определять на основе исследований, проведенных на других участках.

35. В отчет об исследовании необходимо включить критерии для определения «ответчиков», включая длительность воздействия дозы, величину ответа и испытуемый участок кожи. Статус субъекта, ответившего на лечение, также может быть подтвержден участием в предшествующем исследовании с анализом сужения сосудов.

6. Валидация прецизионности аналитической методики

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

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

38. Результаты необходимо изложить в отчете о пилотном исследовании (если такой отчет предоставлен), а также в отчете об основном (опорном) исследовании биоэквивалентности *in vivo*.

7. Использование условий окклюзионного и неокклюзионного нанесения лекарственных препаратов

39. Информация о кортикостероидных препаратах для местного применения допускает использование окклюзионной повязки в терапии псориаза или трудно поддающихся лечению заболеваний. В информации о кортикостероидном лекарственном препарате (общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению) приводятся сведения о возможности или о недопустимости использования данных лекарственных препаратов с окклюзионными повязками. Если в информации о кортикостероидном лекарственном препарате для референтного препарата указано на допустимость использования окклюзионной повязки, пилотное исследование «длительность воздействия дозы – ответ» и основное (опорное) исследование биоэквивалентности *in vivo* могут проводиться с использованием окклюзионной повязки. Однако такие исследования не являются предпочтительными, поскольку анализ ранее проведенных пилотных исследований, позволяет предположить, что в таких условиях величина ED₅₀ (длительность воздействия дозы для использования в основном (опорном) исследовании) будет уменьшаться по мере увеличения активности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения. Оценка зависимости «длительность воздействия дозы – ответ» требует данных по длительности воздействия

дозы, меньшей чем ED₅₀. Очень короткая длительность воздействия дозы трудна для выполнения в ходе исследования и способствует высокой вариабельности ответа. Таким образом, применение окклюзии целесообразно только для лекарственных препаратов с более низкой активностью, например, для групп активности VI и VII. Если окклюзия используется для пилотного исследования, те же условия следует использовать в основном (опорном) исследовании.

8. Способы нанесения и удаления лекарственных препаратов

40. В пилотном и основном (опорном) исследованиях приемлем любой из 2 способов нанесения и удаления (пункт 67 настоящих Требований):

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

б) второй способ. Синхронное нанесение и разнесенное по времени удаление, когда лекарственный препарат наносится на участки кожи в одно и тоже время, а удалятся в разное. После синхронного измерения исходного уровня сужения сосудов образцы препарата одновременно наносятся и затем удаляются спустя 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5;

2; 4; 6 часов после нанесения. Оценку побледнения кожи проводят через 6, 8, 11, 24 и 28 часов после нанесения препарата.

9. Стандартизация активности субъектов исследования, во время исследования

41. Субъекты должны начинать все стадии исследования приблизительно в одно и то же время каждый день (допустимы отклонения в пределах 1 часа).

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

42. Предплечье должно быть свободно от любых загрязнений или твердых частиц, которые способны препятствовать надлежащему нанесению лекарственного препарата или оценке фармакодинамического ответа. Проводить очищение кожи не рекомендуется из-за возможного влияния на захват действующего вещества и фармакодинамический ответ на лекарственный препарат. При необходимости очищение необходимо провести не менее чем за 2 часа до нанесения лекарственного препарата. В случае очищения его следует отразить в отчете об исследовании.

43. Вне зависимости от условий проведения – с окклюзией или без окклюзии – рекомендуется использовать защитное средство не создающее эффекта окклюзионной повязки для предотвращения размазывания или удаления кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения с участка кожи. Следует заботиться о недопущении контакта между защитным материалом и любым

лекарственным препаратом с целью предотвращения непреднамеренной контаминации необработанных контрольных участков или других исследуемых участков.

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

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

46. Количество лекарственного препарата, размер участка кожи, а также расстояние между участками должны определяться исследовательским центром. В исследованиях используются дозы состава 2–10 мг/см² поверхности кожи и участки диаметром 1 см, если специально не обосновано иное. Участки должны располагаться на расстоянии 2,5 см между центрами в ряд или в шахматном порядке, в зависимости от пригодности поверхности кожи (например, васкуляризации, родинок и т.д.) и длины руки. Субъекта необходимо исключить из анализа данных, если сосудосуживающие ответы 2 соседних участков перекрываются, и исследователь не может различить сосудосуживающий ответ на каждом исследуемом участке.

47. Включение 2 необработанных контрольных участков кожи на каждой руке для исследований на основе измерений хромаметра.

48. Участки на которые наносят 8 доз с различной продолжительностью воздействия и 4 контрольных необработанных участка случайным образом распределяют среди выбранных у субъекта 12 участков, при этом на каждой руке субъекта должны присутствовать 6 участков: 2 необработанных контрольных участка и 4 участка с нанесением кортикостероидного лекарственного препарата.

49. В исследованиях с визуальной оценкой не требуется выделение контрольных необработанных участков, поскольку оценивание предполагает визуальное сравнение обработанного участка и окружающей кожи. Участки нанесения каждому субъекту 8 доз кортикостероидного лекарственного препарата с различной продолжительностью воздействия случайным образом распределяют между двумя руками, при этом на каждой руке у субъекта присутствует 4 участка с нанесением кортикостероидного лекарственного препарата.

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

а) 3 последовательных промокания сухим ватным тампоном для удаления остатков лекарственного препарата. Данный способ пригоден при нанесении лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением, а также при одновременном

нанесении кортикостероидного лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные периоды времени;

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

51. Оценка исходного цвета кожи и побледнения кожи на каждом участке. При нанесении лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением для всех длительностей воздействия дозы и необработанных контрольных участков исходная оценка проводится в течение 1 часа перед нанесением лекарственного препарата с наибольшей длительностью воздействия дозы и спустя 0, 2, 4, 6, 19 и 24 часа после удаления лекарственного препарата (приложение № 1 к настоящим Требованиям). Точка «0» соответствует моменту удаления кортикостероидного лекарственного препарата.

При одновременном нанесении кортикостероидного лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные периоды времени для всех длительностей воздействия доз и необработанных контрольных участков, исходная оценка проводится

в течение 1 часа перед нанесением кортикостероидного лекарственного препарата на активные участки и спустя 6, 8, 11, 24 и 28 часов после нанесения кортикостероидного лекарственного препарата (приложение № 2 к настоящим Требованиям). Точка «0» соответствует моменту нанесения кортикостероидного лекарственного препарата.

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

10. Анализ данных и фармакодинамическое моделирование

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

Для каждой длительности воздействия дозы, скорректированной по исходному уровню и контрольным участкам (таблицы 1, 4 приложения № 4 к настоящим Требованиям) следует рассчитать методом трапеций одну из площадей под кривой ответа (AUEC):

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

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

53. Подгонка данных «длительность воздействия дозы – время» посредством усреднения по субъектам для каждой длительности воздействия дозы не приемлема. Необходимо осуществлять подгонку этих данных, используя одновременно все наблюдения всех отдельных субъектов.

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

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

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

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

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

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

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

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

55. Для данных полученных визуальным методом проводят расчет: площади под кривой эффекта (AUEC) для каждого профиля «сужение сосудов – время»;

зависимости «длительность воздействия дозы – ответ» как описано в пункте 53 настоящих Требований;

показателей ED_{50} , D_1 и D_2 .

56. Если спонсор планирует обсудить вопросы, касающиеся валидации методики, профиля «длительность воздействия дозы–ответ» или других аспектов пилотного исследования «длительность

воздействия дозы–ответ» до проведения основного (опорного) исследования *in vivo* биоэквивалентности, согласно пункту 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 спонсор клинического исследования вправе подать данные и резюме результатов пилотного исследования в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов на экспертизу значений ED₅₀, D₁ и D₂, а также предоставить предполагаемый протокол основного (опорного) исследования для их оценки в рамках научной и предрегистрационной консультации в соответствии с законодательством государств-членов.

При подаче результатов пилотного исследования спонсор вправе включить все данные исследования с обоснованием всех сведений, не включенных в фармакодинамический анализ.

Спонсор вправе принять решение, что уже обладает достаточными сведениями о зависимости «длительность воздействия дозы – ответ» исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения для проведения основного (опорного) исследования без пилотного исследования. Данное решение должно основываться на известных значениях ED₅₀, D₁ и D₂ соответствующего референтного лекарственного препарата в условиях клинического центра, что является неотъемлемой частью приемлемого основного (опорного) исследования. Согласно пункту 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, в целях одобрения данного решения спонсор вправе обратиться в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов

за научной и предрегистрационной консультацией в соответствии с законодательством государств-членов.

57. Формат представления компьютерных данных.

Первичные хроматические данные, скорректированные относительно исходного уровня данные, скорректированные относительно исходного уровня данные необработанных контрольных участков и данные АУЕС должны быть предоставлены в виде отдельных файлов в табличном формате (приложение № 3 к настоящим Требованиям).

VI. Основное (опорное) исследование биоэквивалентности *in vivo*

58. Целью основного (опорного) исследования является подтверждение в условиях *in vivo* биоэквивалентности исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата соответствующему референтному кортикостероидному лекарственному препарату. В настоящих Требованиях определено минимальное отношение для зависимости «длительность воздействия дозы – ответ», которое является условием включения субъектов в анализ данных. Поэтому в целом основное (опорное) исследование может начинаться без научного консультирования с уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов.

1. Дизайн исследования

59. Фармакодинамическое исследование биоэквивалентности с повторением длительностей воздействия однократных доз исследуемого и референтного кортикостероидных лекарственных препаратов в

пределах одного дня и основанное на популяционном значении ED_{50} , установленном в пилотном исследовании.

60. Индивидуальные зависимости «длительность воздействия дозы – ответ» на основе приемлемого отношения D_2/D_1 для значений AUEC референтного кортикостероидного лекарственного препарата. Минимальное значение отношения должно составлять 1,25. Соответствие данному критерию определяется повторным нанесением референтного кортикостероидного лекарственного препарата в дозе D_1 , соответствующей приблизительно половине популяционной ED_{50} , и D_2 , соответствующей приблизительно удвоенной популяционной ED_{50} .

61. От 40 до 60 пригодных к оценке субъектов, то есть удовлетворяющих критериям «субъект ответивший на лечение» и «детектор» согласно пунктам 31-34, 68 настоящих Требований.

3. Критерии включения

62. В исследовании применяют критерии включения описанные в подразделе 2 раздела V настоящих Требований.

4. Критерии не включения субъектов в исследование и критерии исключения субъектов из исследования

63. В исследовании применяют критерии не включения и критерии исключения, описанные в подразделе 3 раздела V настоящих Требований.

5. Ограничения исследования

64. Исследование имеет ограничения, описанные в подразделе 4 раздела V настоящих Требований.

6. Испытание участников на отклик
(скрининг субъектов, ответивших на лечение)

65. Исследование участников на отклик (скрининг субъектов, ответивших на лечение) описано в подразделе 5 раздела V настоящих Требований.

7. Валидация прецизионности аналитической метода

66. Валидация прецизионности аналитической методики описана в подразделе 6 раздела V настоящих Требований.

8. Стандартизация активности субъектов исследования,
во время исследования

67. Стандартизация активности субъектов исследования, во время исследования выполняется в соответствии с требованиями подраздела 9 раздела V настоящих Требований.

68. Необходимо случайным образом распределять нанесение исследуемых длительностей воздействия доз на участки кожи на переднюю поверхность предплечий каждого субъекта согласно рекомендациям ниже. Участки нанесения могут быть с окклюзией или без окклюзии, согласно сведениям, приведенным в пункте 39 настоящих Требований, и результатам пилотного исследования. В исследование на основе хроаметрических оценок на каждой руке также необходимо оставлять необработанные контрольные участки кожи.

Длительности воздействия дозы и контрольные участки на каждой руке должны охватывать:

исследуемый лекарственный препарат с длительностью воздействия дозы, приблизительно соответствующей ED_{50} , определенной для референтного лекарственного препарата в пилотном исследовании (2 участка на каждой руке);

референтный лекарственный препарат с длительностью воздействия дозы, приблизительно соответствующей ED_{50} , как и для исследуемого лекарственного препарата (2 участка на каждой руке);

D_1 : меньшая длительность воздействия дозы референтного лекарственного препарата (1 участок на руку);

D_2 : бóльшая длительность воздействия дозы референтного лекарственного препарата (1 участок на руку);

контрольные участки без нанесения (два участка на каждую руку).

Общее число исследуемых участков составляет 16 (по 8 участков на каждой руке). 8 нанесений следует рандомизировать, как указано выше. Схемы нанесения на каждой руке должны быть комплементарны, т.е. D_2 является комплементарным D_1 , участки нанесения референтного лекарственного препарата комплементарны участкам нанесения исследуемого лекарственного препарата, а также комплементарны контрольные участки. Например, нанесение референтного лекарственного препарата на определенный участок кожи на одной руке предполагает нанесение референтного лекарственного препарата на соответствующий участок кожи на другой руке. При определении участка кожи на одной руке как контрольного, соответствующий участок на второй руке также становится контрольным.

Репрезентативная последовательность нанесения для конкретного субъекта может быть следующей:

Локтевая ямка	
Левая рука	Правая рука
D ₁	D ₂
ИП	РП
К	К
РП	ИП
К	К
ИП	РП
D ₂	D ₁
РП	ИП
Запястье	
ИП – исследуемый лекарственный препарат; РП – референтный лекарственный препарат; К – контрольный участок; D ₁ – длительность воздействия дозы, равная примерно 0,5×ED ₅₀ ; D ₂ – длительность воздействия дозы, равная примерно 2×ED ₅₀ .	

Обязанностью спонсора является описание точной схемы участков нанесения лекарственных препаратов на коже, то есть медиальное (ульнарное) и латеральное (радиальное) расположение участков по отношению к оси тела, а также расположение участков выше и ниже по отношению друг к другу.

69. Для оценки длительностей воздействия дозы ED₅₀, D₁ и D₂ используется метод разнесенного по времени нанесения лекарственного препарата и синхронного удаления или метод синхронного нанесения лекарственного препарата и разнесенного по времени удаления в соответствии с методологией, использованной в пилотном исследовании.

70. Примеры временных интервалов для оценки исходного цвета кожи и побледнения кожи на каждом участке:

Для разнесенного по времени нанесения и синхронного удаления: для всех длительностей воздействия дозы и необработанных контрольных участков исходная оценка проводится в течение 1 часа перед нанесением лекарственного препарата с наибольшей длительностью воздействия дозы и спустя 0, 2, 4, 6, 19 и 24 часа после удаления лекарственного препарата. Фактическое время будет зависеть от времени дозирования и исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата для местного нанесения. Точка «0» соответствует моменту удаления лекарственного препарата.

Для синхронного нанесения и разнесенного по времени удаления: для всех длительностей воздействия дозы и необработанных контрольных участков исходная оценка проводится в течение 1 часа перед нанесением лекарственного препарата на активные участки; побледнение кожи оценивается после нанесения лекарственного препарата в точке D_2 и спустя 6, 8, 11, 24 и 28 часов. Фактическое время будет зависеть от времени дозирования и исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата. Точка «0» соответствует моменту нанесения лекарственного препарата. Если D_2 для определенного лекарственного препарата составляет, например, 4 часа, первая после исходной оценка побледнения на всех участках кожи, с нанесением лекарственного препарата и контрольных участках, должна состояться в 4 часа. Для любого метода необходимо запланировать по меньшей мере 1 считывание между 17 часами и 24 часами.

9. Анализ данных и статистический анализ

Анализ данных

71. Необходима поправка первичных показаний хрометра для каждого профиля «побледнение кожи – время» (для участков с нанесенным лекарственным препаратом и контрольных участков без нанесения) на исходное значение на данном участке. Следует скорректировать каждый участок нанесения лекарственного препарата после поправки относительно исходного уровня по среднему значению из 2 контрольных участков на той же руке с поправкой относительно исходного уровня (таблицы 1 – 4 приложения № 4 к настоящим Требованиям).

Следует рассчитать AUEC для каждой скорректированной по исходному уровню длительности воздействия дозы контрольных участков (таблицы 3 – 6 приложения № 4 к настоящим Требованиям):

$AUEC_{(0-24)}$ для нанесения препарата в разное время с последующим синхронным удалением;

$AUEC_{(D2-28)}$ (от времени D_2 до 28 часов) для синхронного нанесения препарата с последующим удалением в разное время;

В анализ данных допускается включать только данные «детекторов», то есть субъектов, значения AUEC которых для обеих длительностей воздействия D_1 и D_2 являются отрицательными и которые отвечают критерию «длительность воздействия дозы – ответ», описанному ниже (таблица 6 приложения № 4, таблица 1 приложения № 5 к настоящим Требованиям).

Критерий «длительность воздействия дозы – ответ»:

$$\frac{AUEC \text{ в момент } D_2}{AUEC \text{ в момент } D_1} \geq 1,25,$$

где:

$AUEC \text{ в момент } D_2 = 0,5 \times (AUEC \text{ в момент } D_2 \text{ (левая рука)} + AUEC \text{ в момент } D_2 \text{ (правая рука)});$

$AUEC \text{ в момент } D_1 = 0,5 \times (AUEC \text{ в момент } D_1 \text{ (левая рука)} + AUEC \text{ в момент } D_1 \text{ (правая рука)}).$

72. В анализ данных включают только субъектов с полным набором данных, то есть двукратными оценками D_1 и D_2 и четырехкратными оценками для исследуемого и референтного лекарственных препаратов и контрольных участков.

73. Оценка биоэквивалентности должна быть основана на значениях AUEC, рассчитанных в соответствии с пунктом 71 настоящих Требований при длительности воздействия дозы, приблизительно равной ED_{50} (исследуемый и референтный лекарственные препараты в пункте 68 настоящих Требований).

74. Необходимо представить все данные исследования, включая данные «недетекторов». Любые данные, не используемые в оценке биоэквивалентности, необходимо сопроводить обоснованием (например: «недетектор»; перекрытие сосудосуживающих эффектов на соседних участках и др.).

Статистический анализ

75. Статистический анализ требует использования непробразованных данных, поскольку значения AUEC для

исследуемого и референтного лекарственных препаратов, рассчитанные с поправкой относительно исходного уровня и относительно необработанного контрольного участка данным, как правило, являются отрицательными, но иногда могут быть и положительными. Наличие положительных и отрицательных значений избавляет от использования стандартных статистических преобразований. Не применимы ранее использовавшиеся приближенные методы (например, расчет доверительного интервала для разности средних значений исследуемого и референтного лекарственных препаратов и вычисление отношения границ данного доверительного интервала и оценки среднего значения референтного препарата). Метод Локка позволяет вычислить точный доверительный интервал для непреобразованных данных.

76. По методу Локка необходимо рассчитать 90 % доверительный интервал для отношения среднего AUEC исследуемого препарата (среднее значение 4 повторностей) к среднему AUEC для референтного препарата (среднее 4 повторов). Формулы для расчета и пример приведены в приложении № 5 к настоящим Требованиям.

77. В настоящее время не установлены границы признания биоэквивалентности. Во время оценки представленных данных может потребоваться использование границ признания биоэквивалентности более широких, чем 80 – 125%, являющихся стандартными, что может увеличить сроки оценки данных.

78. Отчет об исследовании должен содержать рандомизационный код, определяющий нанесение на конкретные участки кожи каждой длительности воздействия дозы и контрольные участки.

Формат представления компьютерных данных

79. Первичные хронометрические данные, скорректированные относительно исходного уровня данные, скорректированные относительно исходного уровня и необработанных контрольных участков данные и данные АУЕС должны быть размещены в виде отдельных файлов в табличном формате (приложение № 4 к настоящим Требованиям).

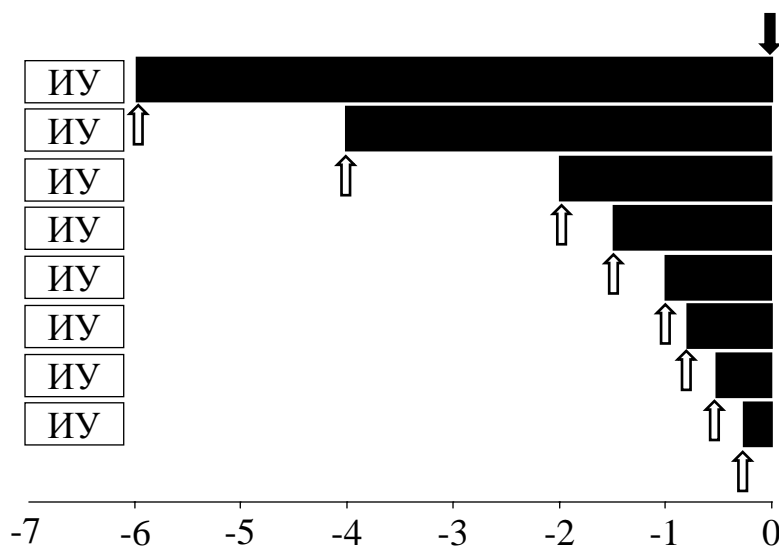
ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

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

СХЕМА предлагаемого протокола пилотного исследования с разнесенным по времени нанесением и синхронным удалением лекарственного препарата

Рисунок 1

График оценки исходного цвета кожи, нанесения и удаления
лекарственного препарата.



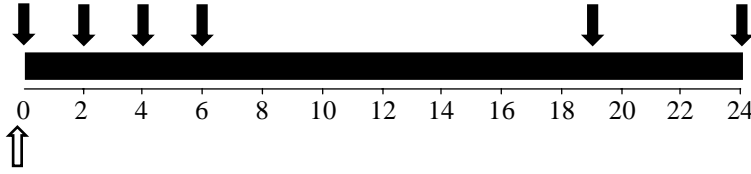
Время до удаления лекарственного препарата, ч.

Обозначения: ИУ – исходный уровень сужения сосудов кожи;

↑ – нанесение лекарственного препарата;

↓ – удаление лекарственного препарата;

График оценки побледнения кожи



Время после удаления лекарственного препарата, ч

↑ – время удаления лекарственного препарата;

↓ – время оценки результатов.

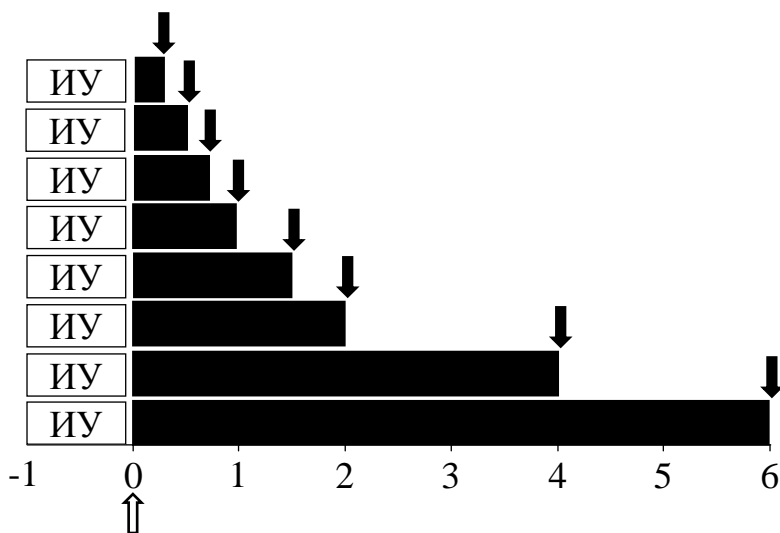
ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

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

СХЕМА предлагаемого протокола пилотного исследования с синхронным нанесением и разнесенным по времени удалением лекарственного препарата

Рисунок 3

График оценки исходного цвета кожи,
нанесения и удаления лекарственного препарата



Время после нанесения лекарственного препарата, ч

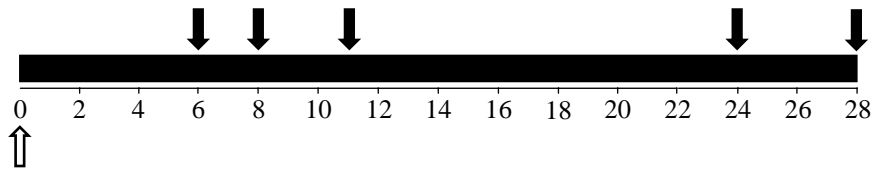
Обозначения: ИУ – исходный уровень степени сужения сосудов кожи;

↑ – нанесение лекарственного препарата;

↓ — удаление лекарственного препарата.

Рисунок 4

График оценки побледнения кожи



Время после нанесения лекарственного препарата, ч

Обозначения:

↑ — время нанесения лекарственного препарата;

↓ — время оценки результатов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

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

ПРИМЕР **табличного и графического представления** **результатов пилотного исследования**

1. Исследования при нанесении кортикостероидного лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением и при одновременном нанесении кортикостероидного лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные периоды времени одинаково приемлемы.

2. В таблице 1 представлены хроматометрические данные для 1 субъекта за 24 часа. Данные с поправкой на исходный уровень представлены в таблице 2, данные, скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата после поправки на исходный уровень, представлены в таблице 3. В данном примере каждый участок нанесения лекарственного препарата корректировался согласно соответствующему контрольному участку без нанесения.

3. В настоящем примере приведены результаты исследования с использованием только 2 контрольных участков без нанесения

лекарственного препарата на каждой руке. Коррекции значений цвета кожи на остальных участках руки проводилась путем вычитания среднего значения этих 2 контрольных участков из каждого значения участка с нанесением лекарственного препарата на той же руке.

4. В таблице 4 представлены значения $AUEC_{0-24}$. Подгонка модели E_{max} к обобщенным данным представлена на рисунке 1.

Таблица 1

Значения показаний хрометра для субъекта

Субъект	Продолжительность воздействия дозы, ч	Участок	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	0,25	не обр.*	9,86	9,99	10,10	9,52	10,03	10,40	9,65
1	0,25	обр.*	10,36	9,89	10,38	10,32	10,51	10,86	10,04
1	0,5	не обр.*	9,27	8,20	9,78	8,54	9,61	9,87	9,59
1	0,5	обр.*	9,59	8,77	9,35	9,27	8,78	10,87	9,59
1	0,75	не обр.*	8,45	8,75	8,24	8,16	8,92	8,43	8,22
1	0,75	обр.*	8,46	8,66	8,53	8,04	8,26	8,72	8,56
1	1	не обр.*	9,00	9,63	8,45	8,03	8,94	9,33	9,66
1	1	обр.*	8,52	8,80	8,87	8,53	8,05	8,66	8,21
1	1,5	не обр.*	9,44	9,39	9,46	9,27	9,92	9,59	9,01
1	1,5	обр.*	9,59	9,60	9,99	9,93	9,18	10,23	9,24
1	2	не обр.*	10,12	10,13	9,50	9,93	9,39	10,95	10,84
1	2	обр.*	10,28	10,25	10,68	10,15	10,31	11,46	8,92
1	4	не обр.*	8,89	8,01	8,78	8,89	9,76	8,48	9,18
1	4	обр.*	8,21	8,28	8,36	7,98	7,96	8,15	8,30

Субъект	Продолжительность воздействия дозы, ч	Участок	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	6	не обр.*	9,18	9,46	8,79	8,03	9,29	10,11	9,52
1	6	обр.*	9,37	9,61	9,30	8,92	9,20	10,16	9,63

* Не обр. – участок кожи, не обработанный лекарственным препаратом, обр. – участок кожи, обработанный лекарственным препаратом.

Таблица 2

Значения показаний хрометра для субъекта с поправкой на исходный уровень

Субъект	Длительность воздействия дозы, ч	Участок	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	0,25	не обр.*	-	0,13	0,24	-0,34	0,17	0,54	-0,21
1	0,25	обр.*	-	-0,47	0,02	-0,04	0,15	0,50	-0,32
1	0,5	не обр.*	-	-1,07	0,51	-0,73	0,34	0,60	0,32
1	0,5	обр.*	-	-0,82	-0,24	-0,32	-0,81	0,81	0,23
1	0,75	не обр.*	-	0,30	-0,21	-0,29	0,47	-0,02	-0,23
1	0,75	обр.*	-	0,20	0,07	-0,42	-0,20	0,26	0,10
1	1	не обр.*	-	0,63	-0,55	-0,97	-0,06	0,33	0,66
1	1	обр.*	-	0,28	0,35	0,01	-0,47	0,14	-0,31
1	1,5	не обр.*	-	-0,05	0,02	-0,17	0,48	0,15	-0,43
1	1,5	обр.*	-	0,01	0,40	0,34	-0,41	0,64	-0,35

Субъект	Длительность воздействия дозы, ч	Участок	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	2	не обр.*	-	0,01	-0,62	-0,19	-0,73	0,83	0,72
1	2	обр.*	-	-0,03	0,40	-0,13	0,03	1,18	-1,36
1	4	не обр.*	-	-0,88	-0,11	0,00	0,87	-0,41	0,29
1	4	обр.*	-	0,07	0,15	-0,23	-0,25	-0,06	0,09
1	6	не обр.*	-	0,28	-0,39	-1,15	0,11	0,93	0,33
1	6	обр.*	-	0,24	-0,07	-0,45	-0,17	0,79	0,26

* Не обр. – участок кожи, не обработанный лекарственным препаратом, обр. – участок кожи, обработанный лекарственным препаратом.

Таблица 3

Значения показаний хрометра для субъекта с поправкой на исходный уровень, скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата и данные $AUEC_{(0-24)}$

Субъект	Длительность воздействия дозы, ч	Участок	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата						$AUEC_{(0-24)}$ ^{**}
				0	2	4	6	19	24	
1	0,25	обр.*	-	-0,60	-0,22	-0,30	-0,02	-0,04	-0,11	-1,23
1	0,5	обр.*	-	0,25	-0,75	0,41	-1,15	0,21	-0,09	-7,39
1	0,75	обр.*	-	-0,10	0,28	-0,13	-0,67	0,28	0,33	-1,48
1	1	обр.*	-	-0,35	0,90	0,98	-0,41	-0,19	-0,97	-3,80
1	1,5	обр.*	-	0,06	0,38	0,51	-0,89	0,49	0,08	-0,23
1	2	обр.*	-	-0,04	1,02	0,06	0,76	0,35	-2,08	5,77
1	4	обр.*	-	0,95	0,26	-0,23	-1,12	0,35	-0,20	-4,74

Субъект	Длительность воздействия дозы, ч	Участок	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата						AUEC ₍₀₋₂₄₎ ^{**}
				0	2	4	6	19	24	
1	6	обр.*		-0,04	0,32	0,70	-0,28	-0,14	-0,07	-1,53

* Не обр. – участок кожи, не обработанный лекарственным препаратом, обр. – участок кожи, обработанный лекарственным препаратом.

** значения AUEC(0-24) рассчитаны хронометрично на основе данных, скорректированных относительно исходного уровня сосудистой реакции и изменения цвета контрольных участков кожи в соответствующие моменты времени.

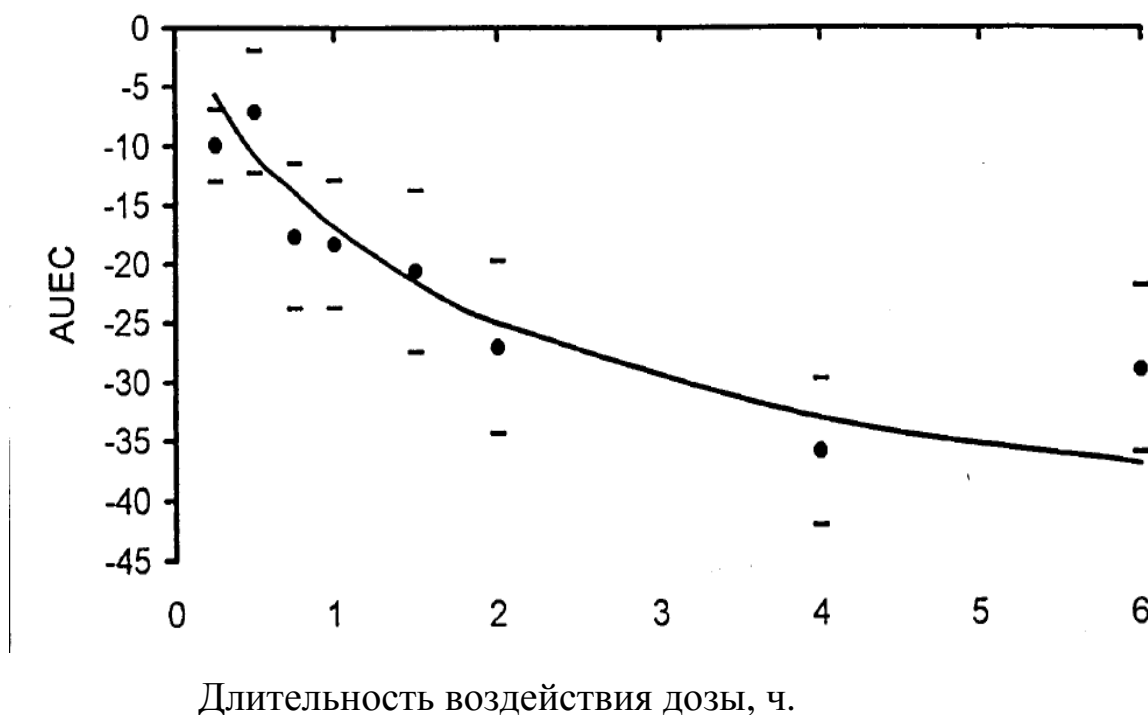
Таблица 4

Значения $AUEC_{(0-24)}$ для всех 12 субъектов при каждой длительности воздействия дозы

Длительность воздействия дозы, ч.	Номер субъекта											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0,25	-1,23	-0,02	-13,87	-27,7	-10,65	-10,41	4,20	-11,95	-12,36	1,15	-30,03	-7,25
0,5	-7,39	-6,13	-15,03	-3,71	7,72	-5,94	-12,31	7,45	12,95	-39,45	-39,56	14,73
0,75	-1,48	-8,92	-18,39	-43,82	-23,42	-2,29	1,34	5,95	1,88	-40,68	-61,06	-21,09
1	-3,80	-24,56	-16,25	-44,39	-20,37	-8,92	-18,84	8,78	-43,35	-16,19	-43,58	10,81
1,5	-0,23	-19,21	-15,44	-77,04	-19,95	-20,64	-42,70	1,26	-20,97	6,87	-40,73	0,51
2	5,77	-1,80	-23,74	-66,80	-32,00	-19,52	-37,29	-48,83	-39,79	10,75	-62,01	-10,51
4	-4,74	-43,07	-24,80	-62,96	-32,81	-8,52	-45,46	-71,77	-57,55	-37,64	-27,82	-14,89
6	-1,53	-41,56	-21,79	-71,60	-61,51	-19,01	-37,24	-8,14	-34,18	-35,01	-33,60	16,14

Рисунок 1

Наблюдаемые средние $AUEC_{(0-24)}$ (черные круги) и стандартная ошибка среднего (верхние и нижние пределы), а также модель E_{max} (непрерывная линия) с подгонкой в соответствии с обобщенными данными «длительность воздействия дозы – ответ» от 12 субъектов в пилотном исследовании



Замечание 1: данные, скорректированные относительно исходного уровня и контрольных участков, поэтому значение $AUEC$ принято равным 0 при нулевой длительности воздействия дозы.

Замечание 2: подгонка модели E_{max} производилась с использованием программного обеспечения для популяционного фармакокинетическо-динамического моделирования данных о популяционные значения после подгонки составляли: $ED_{50} = 1,89$ часов, $E_{max} = 48,80$ единиц шкалы хрометра в час.

Замечание 3: на основе этих данных о длительности воздействия дозы, отобранные как приблизительная ED_{50} для сравнения исследуемого и референтного лекарственных препаратов, а также значения D_1 и D_2 для основного (опорного) исследования биоэквивалентности *in vivo* составили: приблизительная $ED_{50} = 2,0$ часа, $D_1 = 1,0$ час и $D_2 = 4,0$ часа.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4

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

ПРИМЕР

табличного и графического представления, а также анализа данных основного (опорного) исследования

1. В примере представлены хроаметрические данные и значения $AUEC_{(0-24)}$ основного (опорного) исследования биоэквивалентности *in vivo*, соответствующего пилотному исследованию, приведенному в приложении № 3 к Требованиям к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения (далее – Требования). В основном (опорном) исследовании сравнение основано на анализе зависимости «длительность воздействия дозы – ответ», обобщенном на рисунке 1 приложения № 3 и замечании 3 к нему.

2. В таблице 1 представлены исходные данные для 1 субъекта за 24 часа. В таблице 2 представлены данные с поправкой на исходный уровень. В таблице 3 представлены данные, скорректированные относительно контрольных участков без нанесения после поправки на исходный уровень. В настоящем примере каждый участок нанесения

лекарственного препарата корректировался согласно соответствующему контрольному участку без нанесения лекарственного препарата.

3. В настоящем приложении даны рекомендации по использованию только 2 контрольных участков без нанесения на каждой руке и вычитанию среднего этих значений из каждого значения участка с нанесением той же руки.

4. В таблице 4 представлены значения, скорректированные относительно контрольных участков после поправки на исходный уровень для исследуемого и референтного лекарственных препаратов для всех субъектов. В таблице 5 представлены данные $AUEC_{(0-24)}$ для правой и левой руки и средние значения двух рук для D_1 и D_2 для всех субъектов. В таблице 5 определены «детекторы», то есть пригодные к оценке субъекты, удовлетворяющие критерию «длительность воздействия дозы – ответ». В таблице 6 представлены данные $AUEC_{(0-24)}$ для правой и левой руки и средние значения двух рук для исследуемого и референтного лекарственных препаратов для всех субъектов для длительности воздействия дозы 2,0 часа, выделены средние значения $AUEC_{(0-24)}$ двух рук для «детекторов». Только данные «детекторов», включены в оценку биоэквивалентности как описано в приложении № 5 к Требованиям.

Таблица 1

Исходные хроаметрические данные для субъекта

Субъект	Обработка*	Рука	Место нанесения	Участок	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
						0	2	4	6	19	24
1	А	П	1	не обр.	7,34	7,23	8,09	7,64	7,82	7,68	8,71
1	А	П	1	обр.	7,11	7,86	7,59	5,92	6,23	6,32	7,30
1	Б	П	2	не обр.	6,18	7,38	7,26	6,85	7,35	7,14	7,87
1	Б	П	2	обр.	6,79	6,29	6,12	4,45	5,88	6,01	7,26
1	В	П	3	не обр.	6,28	7,32	7,80	6,77	7,75	6,59	7,55
1	В	П*	3	обр.	7,78	9,26	9,30	7,42	8,24	7,40	8,59
1	Г	П*	4	не обр.*	9,31	10,19	10,61	9,56	10,88	9,52	10,13
1	Г	П*	4	обр.*	7,38	8,22	6,94	5,07	6,98	7,24	7,91
1	В	Л*	1	не обр.*	7,62	7,98	7,56	7,48	7,24	6,73	7,49
1	В	Л*	1	обр.*	6,97	5,42	5,39	4,39	4,79	5,76	6,45
1	Б	Л*	2	не обр.*	7,12	6,32	6,76	6,25	6,74	6,80	7,58
1	Б	Л*	2	обр.*	7,46	4,48	4,38	4,11	4,39	6,27	7,25
1	А	Л*	3	не обр.*	7,69	7,03	7,73	7,21	7,87	7,89	8,38
1	А	Л*	3	обр.*	8,99	8,75	8,07	6,74	6,53	7,14	8,25
1	Г	Л*	4	не обр.*	8,99	8,28	8,95	8,50	9,10	9,05	9,93
1	Г	Л*	4	обр.*	8,80	8,04	6,71	5,51	5,14	7,05	7,96

*Примечание:

П – правая рука, Л – левая рука;

не обр. – не обработанный контрольный участок кожи (без нанесения лекарственного препарата), соответствующий каждому обработанному участку;

обр. – обработанный участок кожи;

обработка А – референтный лекарственный препарат при продолжительности воздействия дозы при длительности воздействия дозы D_1 (1,0 час)

обработка Б – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_2 (4,0 часа)

обработка В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2,0 часа

обработка Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2,0 часа

**Значения показаний хрометра для субъекта
с поправкой на исходный уровень**

Субъект	Обработка*	Рука	Место нанесения	Участок	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
						0	2	4	6	19	24
1	А	П*	1	не обр.*	-	-0,11	0,75	0,30	0,48	0,34	1,37
1	А	П*	1	обр.*	-	0,75	0,48	-1,19	-0,88	-0,79	0,19
1	Б	П*	2	не обр.*	-	1,20	1,08	0,67	1,17	0,96	1,69
1	Б	П*	2	обр.*	-	-0,50	-0,67	-2,34	-0,91	-0,78	0,47
1	В	П*	3	не обр.*	-	1,04	1,52	0,49	1,47	0,31	1,27
1	В	П*	3	обр.*	-	1,48	1,52	-0,36	0,46	-0,38	0,81
1	Г	П*	4	не обр.*	-	0,88	1,30	0,25	1,57	0,21	0,82
1	Г	П*	4	обр.*	-	0,84	-0,44	-2,31	-0,40	-0,14	0,53
1	В	Л*	1	не обр.*	-	0,36	-0,06	-0,14	-0,38	-0,89	-0,13
1	В	Л*	1	обр.*	-	-1,55	-1,58	-2,58	-2,18	-1,21	-0,52
1	Б	Л*	2	не обр.*	-	-0,80	-0,36	-0,87	-0,38	-0,32	0,46
1	Б	Л*	2	обр.*	-	-2,98	-3,08	-3,35	-3,07	-1,19	-0,21
1	А	Л*	3	не обр.*	-	-0,66	0,04	-0,48	0,18	0,20	0,69
1	А	Л*	3	обр.*	-	-0,24	-0,92	-2,25	-2,46	-1,85	-0,74
1	Г	Л*	4	не обр.*	-	-0,71	-0,04	-0,49	0,11	0,06	0,94
1	Г	Л*	4	обр.*	-	-0,76	-2,09	-3,29	-3,66	-1,75	-0,84

***Примечания:**

обработка А – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D₁ (1,0 час)

обработка Б – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D₂ (2,0 часа)

обработка В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2,0 часа

обработка Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2,0 часа

П – правая рука, Л – левая рука

не обр. – не обработанный контрольный участок кожи (без нанесения лекарственного препарата), соответствующий каждому обработанному участку, обр. – обработанный участок кожи

Значения показаний хрометра для субъекта с поправкой на исходный уровень, скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата и данные $AUEC_{(0-24)}$

Субъект	Обработка*	Рука	Место нанесения	Участок	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата						$AUEC_{(0-24)}$
						0	2	4	6	19	24	
1	А	П*	1	обр.*	-	0,86	-0,27	-1,49	-1,36	-1,13	-1,18	-25,98
1	Б	П*	2	обр.	-	-1,70	-1,75	-3,01	-2,08	-1,74	-1,22	-45,53
1	В	П*	3	обр.*	-	0,44	0,00	-0,85	-1,01	-0,69	-0,46	-16,20
1	Г	П*	4	обр.*	-	-0,04	-1,74	-2,56	-1,97	-0,35	-0,29	-27,29
1	В	Л*	1	обр.*	-	-1,91	-1,52	-2,44	-1,80	-0,32	-0,39	-27,19
1	Б	Л*	2	обр.*	-	-2,18	-2,72	-2,48	-2,69	-0,87	-0,67	-42,26
1	А	Л*	3	обр.*	-	0,42	-0,96	-1,77	-2,64	-2,05	-1,43	-46,87
1	Г	Л*	4	обр.*	-	-0,05	-2,05	-2,80	-3,77	-1,81	-1,78	-58,77

*Примечание:

Обработка А – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_1 (1,0 час)

Обработка Б – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_2 (4,0 часа)

Обработка В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2,0 часа

Обработка Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2,0 часа

П – правая рука, Л – левая рука, обр. – обработанный участок кожи

Значения показаний хромаметра с поправкой на исходный уровень, скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата для 12 субъектов

Исследуемый лекарственный препарат

Субъект	Обработка*	Рука	Место нанесения	Часы после удаления лекарственного препарата					
				2	2	2	2	2	2
1	В	П*	3	0,44	0,00	-0,85	-1,01	-0,69	-0,46
1	В	Л*	1	-1,91	-1,52	-2,44	-1,80	-0,32	-0,39
2	В	П*	3	-1,51	-3,29	-3,45	-4,11	-0,89	-1,26
2	В	Л*	1	0,23	-1,09	-0,94	-2,15	-2,05	-0,66
3	В	Л*	3	-1,29	-1,75	-0,96	-0,90	-3,06	-1,05
3	В	П*	2	0,02	-1,43	-2,24	-1,16	-1,56	-1,72
4	В	П*	1	-0,02	-0,19	-0,52	-1,00	-0,43	-0,50
4	В	Л*	3	-0,12	0,15	-0,29	-0,06	-0,07	0,12
5	В	Л*	3	-0,36	-0,01	-0,19	-0,06	-0,72	-0,28
5	В	П*	1	-0,02	-0,63	-1,13	-0,90	-0,88	-0,03
6	В	П*	4	-0,80	0,60	0,32	0,30	-1,09	-1,53
6	В	Л*	3	-1,08	-0,45	-0,98	-0,83	-1,18	-0,07
7	В	П*	4	-0,28	0,25	-0,34	-0,64	-0,64	-0,41
7	В	Л*	1	0,67	0,74	0,72	1,03	0,33	-0,11
8	В	П*	4	-0,40	0,49	0,46	0,00	-0,35	0,78
8	В	Л*	3	0,30	0,05	0,07	0,19	-0,05	-0,28
9	В	П*	1	-0,71	-1,13	-1,94	-2,40	-1,70	-1,41
9	В	Л*	3	-0,34	-0,52	-1,46	-1,41	-0,31	-1,10
10	В	П*	1	-0,49	-0,43	-0,63	-0,10	-0,50	-1,10
10	В	Л*	3	0,10	-0,66	-0,44	-0,68	-0,34	-0,86

Субъект	Обработка*	Рука	Место нанесения	Часы после удаления лекарственного препарата					
				2	2	2	2	2	2
11	В	Л*	2	-0,58	-0,93	-1,60	-2,29	-0,24	-0,54
11	В	П*	3	0,12	-1,67	-1,71	-2,34	0,15	-1,28
12	В	Л*	3	0,05	-0,08	-0,18	-0,35	-1,28	-0,46
12	В	П*	3	-0,60	0,15	0,19	-0,42	-0,40	-0,32
Среднее значение				-0,30	-0,57	-0,86	-0,96	-0,76	-0,62
Стандартное отклонение, SD				0,65	0,91	1,01	1,12	0,76	0,59
Ошибка среднего значения, SE				0,13	0,19	0,21	0,23	0,16	0,12
Коэффициент вариации, % CV				217	161	118	117	100	96

*Примечание:

Обработка В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2,0 часа
 П – правая рука, Л – левая рука

Референтный лекарственный препарат

Субъект	Обработка*	Рука	Место нанесения	Часы после удаления лекарственного препарата					
				2	2	2	2	2	2
1	Г	П*	4	-0,04	-1,74	-2,56	-1,97	-0,35	-0,29
1	Г	Л*	4	-0,05	-2,05	-2,80	-3,77	-1,81	-1,78
2	Г	П*	4	-0,23	-1,58	-2,53	-2,53	0,00	-0,49
2	Г	Л*	4	-2,30	-2,88	-2,15	-3,05	2,09	0,27
3	Г	П*	1	1,25	-0,10	-1,99	-1,52	0,24	-1,24
3	Г	Л*	4	-0,04	-0,28	-1,30	-1,23	-0,77	-1,07
4	Г	П*	4	-0,43	-0,34	-1,50	-1,80	-0,74	-0,96
4	Г	Л*	2	-0,47	-0,22	-0,49	-0,83	-0,89	-0,82

Субъект	Обработка*	Рука	Место нанесения	Часы после удаления лекарственного препарата					
				2	2	2	2	2	2
				5	Г	Л*	2	-0,71	-1,77
5	Г	П*	3	0,46	-1,23	-1,23	-1,61	-1,70	-0,47
6	Г	П*	1	-0,11	0,20	1,35	0,86	-0,77	-1,00
6	Г	Л*	4	-0,95	-1,07	-0,52	-1,17	-2,33	-1,52
7	Г	П*	2	-0,22	-0,30	-0,42	-0,18	-0,74	-1,00
7	Г	Л*	4	-0,51	0,03	-0,76	-0,12	-0,42	-1,24
8	Г	П*	2	0,51	0,30	0,92	0,63	0,56	0,34
8	Г	Л*	1	-0,44	0,08	-0,16	-0,95	-2,00	-1,49
9	Г	П*	4	-0,40	-1,15	-2,25	-2,57	-1,20	-1,55
9	Г	Л*	2	-1,16	-1,05	-1,90	-1,80	-1,06	-1,42
10	Г	Л*	3	0,28	-0,31	-1,16	-1,40	-0,64	-0,57
10	Г	П*	1	-0,14	-0,05	-0,24	-0,63	-0,41	-1,09
11	Г	П*	1	-0,46	-0,82	-1,10	-2,15	-0,47	-0,59
11	Г	Л*	4	-0,15	-1,45	-1,66	-1,61	-1,14	0,55
12	Г	П*	1	-0,25	-0,76	-1,35	-2,29	-1,23	-0,99
12	Г	Л*	4	1,89	0,73	2,07	0,82	-0,59	0,70
Среднее значение				-0,19	-0,74	-1,06	-1,40	-0,71	-0,76
Стандартное отклонение, SD				0,79	0,87	1,23	1,20	0,90	0,68
Ошибка среднего значения, SE				0,16	0,18	0,25	0,25	0,18	0,14
Коэффициент вариации, % CV				405	117	116	86	126	89

*Примечание:

Обработка Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2,0 часа
 П – правая рука, Л – левая рука

Таблица 5

Значения $AUEC_{(0-24)}$ для правой руки, левой руки и среднее значение для двух рук при длительностях воздействия дозы, равных D_1 и D_2 , а также отношение среднего значения $AUEC$ при D_2 к среднему значению $AUEC$ при D_1 для всех 12 субъектов

$AUEC_{(0-24)}$ при D_1				$AUEC_{(0-24)}$ при D_2				$AUEC$ при $D_2/ AUEC$ при D_1
Субъект	Рука	$AUEC$	$AUEC$ (среднее)	Субъект	Рука	$AUEC$	$AUEC$ (среднее)	
1	П*	-25,98	-36,42	1	П*	-45,53	-43,90	1,21
1	Л*	-46,87		1	Л*	-42,26		
2	П*	-62,43	-45,09	2	П*	-69,72	-59,96	1,33
2	Л*	-27,76		2	Л*	-50,20		
3	П*	-22,53	-28,41	3	П*	-31,87	-64,04	2,25
3	Л*	-34,29		3	Л*	-96,21		
4	П*	-7,49	-11,70	4	П*	-27,48	-23,30	1,99
4	Л*	-15,91		4	Л*	-19,12		
5	Л*	-16,59	-17,36	5	Л*	-25,01	-16,58	0,95
5	П*	-18,14		5	П*	-8,15		
6	П*	-8,24	-10,44	6	П*	-27,36	-9,33	0,89
6	Л*	-12,64		6	Л*	8,70		
7	П*	-10,89	-13,36	7	П*	-20,44	-23,68	1,77
7	Л*	-15,83		7	Л*	-26,92		
8	Л*	7,08	4,69	8	Л*	-26,16	-21,02	-4,48
8	П*	2,31		8	П*	-15,88		
9	Л*	-34,22	-13,82	9	Л*	-33,80	-21,39	1,55
9	П*	6,58		9	П*	-8,97		
10	Л*	-4,10	3,06	10	Л*	-52,60	-43,79	-14,29

AUEC ₍₀₋₂₄₎ при D ₁				AUEC ₍₀₋₂₄₎ при D ₂				AUEC при D ₂ / AUEC при D ₁
Субъект	Рука	AUEC	AUEC (среднее)	Субъект	Рука	AUEC	AUEC (среднее)	
10	П*	10,23		10	П*	-34,97		
11	П*	-33,30	-37,30	11	П*	-57,00	-52,20	1,40
11	Л*	-41,30		11	Л*	-47,40		
12	П*	-0,55	-21,06	12	П*	-29,24	-28,22	1,34
12	Л*	-41,57		12	Л*	-27,20		

*Примечание: П – правая рука, Л – левая рука, обведенное значение указывает, что отношение AUEC > 1,25

Таблица 6

Значения $AUEC_{(0-24)}$ для правой руки, левой руки и среднее значение для двух рук для исследуемого и референтного лекарственных препаратов для всех 12 субъектов при длительности воздействия дозы, равной 2,0 часа

$AUEC_{(0-24)}$ исследуемого лекарственного препарата					$AUEC_{(0-24)}$ референтного лекарственного препарата				
Субъект	Рука	Место нанесения	AUEC	AUEC (среднее)	Субъект	Рука	Место нанесения	AUEC	AUEC (среднее)
1	П*	3	-16,20	-21,69	1	П*	4	-27,29	-43,03
1	Л*	1	-27,19		1	Л*	4	-58,77	
2	Л*	3	-56,98	-48,52	2	П*	4	-28,65	-22,20
2	П*	1	-40,06		2	Л*	4	-15,75	
3	Л*	3	-43,63	-38,99	3	П*	1	-15,27	-18,65
3	П*	2	-34,36		3	Л*	4	-22,03	
4	П*	1	-14,06	-7,62	4	П*	4	-26,67	-22,42
4	Л*	3	-1,18		4	Л*	2	-18,18	
5	Л*	3	-8,39	-13,34	5	Л*	2	-35,48	-34,25
5	П*	1	-18,29		5	П*	3	-33,01	
6	П*	4	-9,51	-15,23	6	П*	1	0,01	-18,83
6	Л*	3	-20,96		6	Л*	4	-37,68	
7	П*	4	-12,05	0,98	7	П*	2	-12,17	-10,96
7	Л*	1	14,01		7	Л*	4	-9,75	

AUEC ₍₀₋₂₄₎ исследуемого лекарственного препарата					AUEC ₍₀₋₂₄₎ референтного лекарственного препарата				
Субъект	Рука	Место нанесения	AUEC	AUEC (среднее)	Субъект	Рука	Место нанесения	AUEC	AUEC (среднее)
8	П*	4	0,30	0,56	8	П*	2	13,57	-7,94
8	Л*	3	0,81		8	Л*	1	-29,45	
9	П*	1	-43,68	-32,05	9	П*	4	-41,15	-37,40
9	Л*	3	-20,42		9	Л*	2	-33,65	
10	П*	1	-10,61	-11,51	10	Л*	3	-20,35	-16,10
10	Л*	3	-12,41		10	П*	1	-11,86	
11	Л*	2	-26,33	-26,18	11	П*	1	-26,13	-26,73
11	П*	3	-26,04		11	Л*	4	-27,33	
12	Л*	3	-15,77	-11,62	12	П*	1	-35,19	-12,56
12	П*	3	-7,47		12	Л*	4	10,08	
Среднее значение			-18,77	-18,77	Среднее значение			-22,59	-22,59
Стандартное отклонение, SD			16,45	15,28	Стандартное отклонение, SD			16,14	10,92
Ошибка среднего значения, SE			3,36	3,12	Ошибка среднего значения, SE			3,30	2,23
Коэффициент вариации, %CV			88	81	Коэффициент вариации, %CV			71	48

Примечание: П – правая рука, Л – левая рука, обведены данные AUEC 7 субъектов, у которых отношения $AUEC \geq 1,25$ (таблица 5), то есть пригодных к оценке субъектов. Эти данные AUEC использованы для расчета 90% доверительного интервала в приложении № 5 к Требованиям.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5

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

Метод Локка: формулы и пример

Расчет 90 %-ного доверительного интервала по данным основного (опорного) исследования биоэквивалентности из таблицы 6 приложения № 5 к Требованиям к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения представлен ниже. Для расчета доверительного интервала использованы только средние значения AUEC «детекторов».

Таблица 1

Средние значения AUEC субъектов в основном (опорном) исследовании, соответствующие критерию «длительность воздействия дозы – ответ», приведенному в пункте 71 Требований к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения

Субъект	AUEC ₍₀₋₂₄₎ исследуемого лекарственного препарата (среднее)	AUEC ₍₀₋₂₄₎ референтного лекарственного препарата (среднее)
---------	--	--

Субъект	AUEC ₍₀₋₂₄₎ исследуемого лекарственного препарата (среднее)	AUEC ₍₀₋₂₄₎ референтного лекарственного препарата (среднее)
2	-48,52	-22,20
3	-38,99	-18,65
4	-7,62	-22,42
7	0,98	-10,96
9	-32,05	-37,40
11	-26,18	-26,73
12	-11,62	-12,56

Для расчета доверительного интервала следует вычислить следующие промежуточные величины:

$$\bar{X}_T = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_{Ti} \quad \bar{X}_R = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_{Ri}$$

где:

n – число пригодных к оценке субъектов (7 в данном примере).

$$\hat{\sigma}_{TT} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_{Ti} - \bar{X}_T)^2}{n - 1} \quad \hat{\sigma}_{RR} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_{Ri} - \bar{X}_R)^2}{n - 1}$$

$$\hat{\sigma}_{TR} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_{Ti} - \bar{X}_T)(X_{Ri} - \bar{X}_R)}{n - 1}$$

Представлены формулы для расчета выборочного среднего, выборочной дисперсии и выборочной ковариации для средних значений

AUEC отдельных субъектов, пригодных к оценке. В данном примере это:

$$\bar{X}_T = -23,43, \bar{X}_R = -21,56, \hat{\sigma}_{TT} = 323,13, \hat{\sigma}_{RR} = 80,10, \hat{\sigma}_{TR} = 78,83$$

t определяют как 95-й процентиль t -распределения с $n - 1$ степенями свободы. Например, при $n = 7$ значение t (6 степеней свободы) составляет 1,9432.

Далее определяют

$$G = \frac{t^2 \hat{\sigma}_{RR}}{n \bar{X}_R^2}$$

Для построения корректного доверительного интервала требуется выполнение условия: $G < 1$.

Если $G \geq 1$, исследование не соответствует требованиям биоэквивалентности *in vivo*. В данном примере G составляет 0,0930.

В предположении $G < 1$ рассчитывают:

$$K = \left(\frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \right)^2 + \frac{\hat{\sigma}_{TT}}{\hat{\sigma}_{RR}} (1 - G) + \frac{\hat{\sigma}_{TR}}{\hat{\sigma}_{RR}} \left(G \frac{\hat{\sigma}_{TR}}{\hat{\sigma}_{RR}} - 2 \frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \right)$$

В данном примере K составляет 2,791.

Теперь можно рассчитать границы доверительного интервала:

$$\frac{\left(\frac{\bar{X}_T}{\bar{X}_R} \div G \frac{\hat{\sigma}_{TR}}{\hat{\sigma}_{RR}} \right) \mp \frac{t}{\bar{X}_R} \sqrt{\frac{\hat{\sigma}_{RR}}{n} K}}{1 \div G}$$

В данном примере границы 90 %-ного доверительного интервала составляют 53,6 % и 165,9 % на основе данных 7 пригодных к оценке субъектов.

