

ГЛАВА 7

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*СОСТАВИТЕЛИ: д. м. н., профессор А.Н. Миронов;
академик РАМН, профессор В.Г. Кукес; академик РАМН, профессор В.И. Петров;
к. м. н. А.Л. Кузнецов; д. м. н. Д.В. Горячев; к. м. н. Р.Р. Ниязов;
профессор А.Б. Прокофьев, профессор С.В. Недогода;
к. м. н. М.Ю. Фролов; А. Шнайдер*

7.1. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В настоящей главе рассматриваются требования к дизайну, проведению и оценке исследований биоэквивалентности лекарственных форм с немедленным высвобождением системного действия.

7.1.1. Предпосылки

Два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентами или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы. Эти пределы установлены для обеспечения сравнимости исследований *in vivo*, то есть сопоставимости по эффективности и безопасности.

Для определения скорости и степени абсорбции в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая «плазменная концентрация–время». Определенные фармакокинетические параметры и заранее установленные границы допустимых отклонений позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. АUC (площадь под кривой «концентрация–время») отражает степень воздействия (экспозиции). C_{\max} (максимальная концентрация в плазме) и t_{\max} (время достижения максимальной концентрации в плазме) являются параметрами, на которые влияет степень абсорбции.

Цель настоящего документа — определить требования к дизайну, проведению и оценке исследований биоэквивалентности. В них также рассматриваются условия, когда исследования *in vivo* могут быть заменены исследованиями *in vitro*.

7.1.2. Регистрация воспроизведенных лекарственных препаратов

Воспроизведенный лекарственный препарат должен иметь идентичный качественный и количественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и лекарственный препарат сравнения, и чья биоэквивалентность с лекарственным препаратом сравнения подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности.

При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов концепция биоэквивалентности является фундаментальной. Цель подтверждения биоэквивалентности — доказать эквивалентность воспроизведенного лекарственного препарата лекарственному препарату сравнения по качеству, чтобы экстраполировать результаты

доклинических и клинических исследований, проведенных в отношении препарата сравнения, на воспроизведенный препарат.

Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры и их смеси, комплексы или производные действующего начала признаются тем же действующим веществом, если между ними нет существенных различий по эффективности и (или) безопасности. Более того, различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением в рамках изучения биодоступности признаются одной и той же лекарственной формой.

7.1.3. Другие цели проведения исследования биоэквивалентности

Для других видов регистрационных работ, включая внесение изменений в регистрационное досье на зарегистрированный лекарственный препарат, регистрацию дополнительных лекарственных форм, также необходимо подтверждение биоэквивалентности.

Рекомендации по дизайну и проведению исследований биоэквивалентности, приведенные в данной главе, также могут применяться для сравнительных исследований с целью оценки биодоступности различных лекарственных форм в процессе разработки нового лекарственного препарата, содержащего новое химическое соединение, и для сравнительных исследований биодоступности препаратов с целью регистрации дополнительных лекарственных форм, или регистрацию лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых основана, помимо результатов биоэквивалентности, на результатах других клинических исследований.

7.2. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ДОКУМЕНТА

В данной главе основное внимание уделяется вопросам изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным высвобождением системного действия, устанавливаются критерии, когда исследования биодоступности не требуются (дополнительные дозировки [раздел 7.4.1.6]).

Сфера применения документа ограничена лекарственными препаратами, действующие вещества которых представляют собой синтетические химические соединения.

Требования к исследованиям биоэквивалентности для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, трансдермальных и ингаляционных препаратов [при ингаляции через рот] в настоящей главе не представлены (см. раздел 7.3.).

В исключительных случаях, когда, основываясь на концентрации действующего вещества, биоэквивалентность подтвердить невозможно, необходимо проводить клинические исследования с использованием фармакодинамических или клинических конечных точек. Данная ситуация в настоящих методических рекомендациях не рассматривается.

Хотя концепция биоэквивалентности может быть применима к лекарственным препаратам растительного происхождения, основные принципы, отраженные в настоящем руководстве, не применимы к лекарственным препаратам растительного происхождения, действующие вещества которых, по сравнению с химическими соединениями, описаны недостаточно.

7.3. НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ ОСНОВА

Настоящий документ распространяется на воспроизведенные лекарственные препараты для медицинского применения, подпадающие под определение Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями. Положения документа также могут частично применяться в отно-

шении оригинальных лекарственных препаратов, лекарственных препаратов с фиксированной комбинацией действующих веществ, а также при регистрации дополнительных лекарственных форм лекарственного препарата и внесении изменений в регистрационное досье.

Настоящий документ неразрывно связан с соответствующими руководствами по качеству лекарственных средств.

Документ подготовлен на основании:

Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями;

Национального стандарта ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»;

Руководства по исследованию биоэквивалентности № CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Согг, утвержденного 20.01.2010 Комитетом по лекарственным препаратам для медицинского применения Европейского агентства по лекарственным средствам.

Исследования биоэквивалентности, проводимые на территории Российской Федерации, необходимо проводить в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Национальным стандартом ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

7.4. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ

7.4.1. Дизайн, проведение и оценка исследований биоэквивалентности

Количество исследований и их дизайн необходимо обосновать физико-химическими и фармакокинетическими свойствами действующего вещества (фармацевтической субстанции) и пропорциональностью состава лекарственного препарата. В частности, следует учитывать линейность фармакокинетики, необходимость проведения исследования в зависимости от приема пищи, анализа энантиомеров и целесообразность проведения исследований дополнительных дозировок (см. разделы 7.4.1.4, 7.4.1.5 и 7.4.1.6).

В регистрационном досье необходимо представить результаты всех исследований (независимо от их результатов), проведенных с исследуемым лекарственным препаратом, например, исследования биоэквивалентности с целью сравнения исследуемого лекарственного препарата (имеющего одинаковый состав и процесс производства) с лекарственным препаратом сравнения, зарегистрированным на территории Российской Федерации. Не считая пилотных исследований, для которых достаточно привести краткий обзор, для всех исследований необходимо представить их полные отчеты. Полный отчет о пилотных исследованиях необходимо представить по требованию. В регистрационное досье необходимо также включить краткий обзор отчетов об исследованиях биоэквивалентности или сравнительной биодоступности, проведенных на стадии разработки лекарственной формы. Представление отчета об исследовании биоэквивалентности, проведенного за рубежом с препаратом сравнения, не зарегистрированным в Российской Федерации, желательно, но недостаточно.

7.4.1.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования необходимо спланировать таким образом, чтобы влияние лекарственной формы и состава лекарственного препарата на фармакокинетические параметры можно было отличить от влияния других факторов.

Стандартный дизайн

При сравнении двух лекарственных препаратов рекомендуется проводить рандомизированное, двухэтапное, перекрестное исследование в двух группах с приемом

однократной дозы. Этапы должны быть разделены отмывочным периодом, достаточным для снижения концентрации действующего вещества ниже порога биоаналитического определения у всех субъектов в начале второго этапа исследования. Обычно для этого достаточно **пяти периодов полувыведения**.

Альтернативный дизайн

В некоторых случаях, при условии, что дизайн исследования и статистический анализ научно обоснованы, можно рассматривать альтернативные общепризнанные дизайны: параллельный — для веществ с длительным $t_{1/2}$; повторный (replicate design) — для веществ с высоко варьируемыми фармакокинетическими параметрами (см. раздел 7.4.1.10).

Если вследствие непереносимости прием однократной дозы здоровыми добровольцами не допустим, а исследование однократной дозы у пациентов невозможно, допускается проведение исследования у пациентов с приемом многократных доз.

В редких случаях, когда недостаточная чувствительность аналитического метода препятствует точному определению плазменной концентрации действующего вещества после приема однократной дозы, а его равновесная концентрация достаточно высока для получения точных значений, в качестве альтернативы исследованию с приемом однократной дозы допустимо проведение исследования с приемом многократных доз. Однако, принимая во внимание, что исследования с приемом многократных доз менее чувствительны для определения различий в C_{max} , их проведение допустимо только в том случае, если заявитель сможет однозначно доказать, что чувствительность аналитического метода не может быть улучшена, и что после приема однократной дозы лекарственного препарата точно измерить концентрацию исходного соединения невозможно, учитывая, что в исследованиях биоэквивалентности допустимо, представив соответствующие обоснования, использовать сверхтерапевтические дозы (см. также раздел 7.4.1.6). Учитывая современные возможности биоаналитической методологии невозможность точного измерения концентрации исходного соединения является редкостью. Таким образом, проведение исследования с приемом многократных доз вместо однократной в силу недостаточной чувствительности аналитического метода допустимо только в исключительных случаях.

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

7.4.1.2. Препарат сравнения и исследуемый препарат

Препарат сравнения

При государственной регистрации воспроизведенного лекарственного препарата в протоколе клинического исследования необходимо указать ссылку на лекарственный препарат сравнения. В нем также необходимо представить обоснование выбора лекарственного препарата сравнения.

При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов или регистрации дополнительных лекарственных форм, последние для исследуемого препарата и препарата сравнения должны совпадать (при условии доступности лекарственного препарата сравнения на рынке).

При регистрации дополнительных лекарственных форм оригинального лекарственного препарата, если на рынке он представлен в нескольких лекарственных формах, в качестве лекарственного препарата сравнения рекомендуется использовать ту из них, в виде которой он был впервые зарегистрирован и которая использовалась в клинических исследованиях для подтверждения его эффективности и безопасности.

Выбор препарата сравнения для исследования биоэквивалентности является обязанностью заявителя, он должен основываться на количественном содержании действующего вещества и данных о растворении. В отсутствие иных обоснований при использовании стандартной методики для определения качества исследуемого лекарственного препарата количественное содержание действующего вещества в серии исследуемого препарата не должно отличаться более чем на 5 % от серии препарата сравнения. Выбор серии, используемой в качестве образца препарата сравнения, необходимо документально обосновать путем количественного определения и сравнительного теста кинетики растворения. При выборе серии препарата сравнения для исследования биоэквивалентности рекомендуется исследовать несколько из них.

В качестве препарата сравнения следует использовать:

- а. Соответствующий оригинальный лекарственный препарат, зарегистрированный на территории Российской Федерации;
- б. При невыполнении условия п. «а» — соответствующий оригинальный лекарственный препарат, не зарегистрированный на территории Российской Федерации, но зарегистрированный за рубежом¹;
- в. При невыполнении условия п. «а» и «б» — воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный на территории Российской Федерации, биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату установлена ранее;
- г. При невыполнении условий п. «а–в» — иной воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный на территории Российской Федерации.

Исследуемый препарат

Исследуемый препарат, используемый в исследовании биоэквивалентности, не должен отличаться от препарата, который поступит в гражданский оборот, что должно быть всесторонне проанализировано и обосновано заявителем.

Например, для твердых лекарственных форм для приема внутрь системного действия:

- а. Необходимо гарантировать, что качество производства используемой в исследовании серии будет воспроизведено в промышленном масштабе;
- б. Для исследуемой серии — серии, для которой показана биоэквивалентность, необходимо представить характеристику и спецификацию ключевых параметров качества лекарственного препарата, например, растворимость;
- в. Образцы лекарственного препарата, полученные из дополнительного опытного и (или) промышленного производства и предоставленные на экспертизу, необходимо сравнивать с образцами из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности; в соответствующих условиях должна быть показана сопоставимая кинетика растворения *in vitro* (см. Приложение I).

Сравнительный тест растворения должен осуществляться в отношении первых трех промышленных серий.

Если на момент подачи заявления на регистрацию промышленные серии отсутствуют, серия не должна выпускаться в оборот до завершения сравнительного теста растворения.

Результаты необходимо предоставить по запросу Уполномоченного органа или при несовпадении профиля растворения, с указанием конкретных мер для преодоления возникшей ситуации.

Для прочих лекарственных форм с немедленным высвобождением системного действия необходимо представить доказательства эквивалентности качества исследуемой серии промышленным.

¹При наличии документов и данных, подтверждающих эффективность и безопасность оригинального государственного препарата, не зарегистрированного на территории Российской Федерации.

Упаковка сравниваемых препаратов

Исследуемый препарат и препарат сравнения **должны быть отдельно упакованы для каждого субъекта и этапа исследования** либо перед их отправкой в исследовательский центр, либо в самом исследовательском центре. Упаковка (включая маркировку) должна осуществляться в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями.

Необходимо предусмотреть возможность точного установления подлинности лекарственных препаратов, назначаемых каждому субъекту на каждом этапе исследования. Упаковка, маркировка и введение препаратов субъектам должны подробно документироваться. Данная документация должна содержать описание всех мер, предпринятых для недопущения ошибок в дозировании, а также способов выявления возможных ошибок. Рекомендуется использовать **этикетки с отрывным корешком**.

7.4.1.3. Субъекты исследования

Количество субъектов

Количество субъектов, включенных в исследование, должно определяться соответствующими расчетами объема выборки. Количество включенных в анализ субъектов исследования биоэквивалентности **должно быть не менее 12**.

Выбор субъектов

Подбор исследуемой популяции для изучения биоэквивалентности должен позволить выявить различия между лекарственными препаратами. С целью снижения вариации результатов, не обусловленной различиями между препаратами, исследования необходимо проводить у здоровых добровольцев, за исключением случаев, когда препараты несут очевидную угрозу их здоровью, и делают такие исследования неэтичными. Проведение исследования у здоровых добровольцев в большинстве случаев считается приемлемым для установления различий между сравниваемыми препаратами и позволяет экстраполировать результаты исследования на лиц, у которых одобрено применение препарата сравнения (пожилые, дети, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью и т. д.).

В протоколе исследования необходимо четко прописать критерии включения/невключения. Возраст субъектов должен быть **не младше 18 лет** с индексом массы тела, по возможности, **18,5–30** кг/м².

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

При параллельном дизайне исследования группы сравнения должны быть сопоставимы по всем значимым переменным, которые могут повлиять на фармакокинетику действующего вещества (включая возраст, массу тела, пол, этническую принадлежность, курение, принадлежность к «быстрым» или «медленным» метаболитаторам). Это важное предварительное условие для подтверждения достоверности результатов таких исследований.

Если исследуемое действующее вещество вызывает нежелательные явления и (или) фармакологические эффекты, представляющие неприемлемые риски для здо-

ровых добровольцев, допустимо включать в исследование пациентов, предприняв необходимые меры предосторожности и установив соответствующее наблюдение.

7.4.1.4. Проведение исследования

Стандартизация

Чтобы свести к минимуму вариацию всех вовлеченных факторов, за исключением несвязанных со сравниваемыми препаратами, условия проведения исследования необходимо стандартизировать, в связи с чем стандартизации подлежат диета, прием жидкости и физические нагрузки.

Время приема лекарственного препарата необходимо установить заранее. Если не указано иначе, то субъекты не должны принимать пищу как минимум за 8 ч до приема препарата. Поскольку прием жидкости может повлиять на прохождение принимаемых внутрь препаратов через желудок, исследуемый препарат и препарат сравнения необходимо запивать стандартным объемом жидкости (не менее 150 мл). В течение 1 ч до и 1 ч после этого прием жидкости запрещен, в остальном устанавливается свободный питьевой режим; после приема препарата прием пищи ограничивают на четыре часа. Рацион и время приема пищи после приема препарата необходимо стандартизировать в течение достаточного периода времени (например, 12 ч).

Если исследование должно проводиться после еды, прием препарата и пищи осуществляют в соответствии с инструкцией по применению оригинального лекарственного препарата. Если такие сведения в инструкции по применению оригинального лекарственного препарата отсутствуют, то субъекты должны начать прием пищи за 30 минут до приема препарата (продолжительность приема пищи — 30 минут).

В виду того, что биодоступность действующего вещества лекарственной формы может зависеть от длительности прохождения через желудочно-кишечный тракт интенсивности регионарного кровотока, может понадобиться стандартизация положения тела и физической активности субъекта.

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

Лекарственные препараты, которые в соответствии с инструкцией по применению препарата сравнения должны применяться только в комбинации с другим лекарственным средством (например, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ применяют только в комбинации с ритонавиром), разрешается принимать как отдельно, так и в комбинации с рекомендуемым препаратом.

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

Время отбора образцов

Для точного описания профиля «плазменная концентрация–время» необходимо отобрать достаточное количество образцов. С целью получения точной оценки максимального воздействия необходимо предусмотреть частый отбор образцов вблизи предполагаемого t_{\max} . В частности, схема отбора образцов должна быть составлена так, чтобы C_{\max} не являлась первой точкой на кривой «концентрация–время». Количество отобранных образцов также должно быть достаточным, чтобы обеспечить надежную оценку длительности воздействия. Это достигается, когда $AUC_{(0-t)}$ покрывает не менее 80 % от $AUC_{(0-\infty)}$. С целью получения надежной оценки константы скорости терминальной элиминации (необходима для достоверной оценки $AUC_{(0-\infty)}$) в течение терминальной фазы следует отобрать не менее 3–4 образцов. Если фаза абсорбции для лекарственного препарата для приема внутрь с немедленным высвобождением не превышает 72 ч, для сравнения длительности воздействия в качестве альтернативы $AUC_{(0-t)}$ может использоваться AUC , усеченная до 72 ч ($AUC_{(0-72 \text{ ч})}$). Поэтому для любых лекарственных препаратов с немедленным высвобождением независимо от $t_{1/2}$ действующего вещества отбор образцов в течение более 72 ч не требуется.

В исследованиях с приемом многократных доз для точного определения $AUC_{(0-\tau)}$ «преддозовый» образец необходимо отобрать непосредственно (в течение 5 минут) перед приемом препарата, а последний образец — в течение 10 минут в конце заданного интервала дозирования.

Если в качестве биологического материала, в котором определяется содержание действующего вещества, выбрана моча, то ее необходимо собирать в течение не менее 3-х $t_{1/2}$ действующего вещества. Однако в соответствии с рекомендациями по отбору образцов плазмы сбор мочи в течение более 72 ч также не требуется. Для определения скорости экскреции интервалы между сбором образцов в фазе абсорбции должны быть, по возможности, как можно короче (см. также раздел 7.4.1.5).

Для эндогенных соединений схема отбора образцов должна позволить описать их фоновое содержание для каждого субъекта на каждом этапе. Зачастую такое определение возможно путем отбора 2–3 образцов до приема препарата. Иногда, чтобы учесть циркадные колебания фонового содержания эндогенного соединения, требуется регулярно определять его концентрацию в течение 1–2 дней до приема препарата (см. также раздел 7.4.1.5).

Прием натощак или после еды

Исследования биоэквивалентности, как правило, проводят натощак, так как считается, что это соответствует наибольшей чувствительности для выявления различий между сравниваемыми лекарственными препаратами. Если в инструкции по применению лекарственного препарата сравнения его рекомендуется применять натощак или независимо от приема пищи, то исследование биоэквивалентности проводят натощак. Если согласно инструкции по применению препарата сравнения его следует применять после еды, то препарат в рамках исследования биоэквивалентности принимают после приема пищи.

Однако для некоторых лекарственных форм (например, микроэмульсии, твердые дисперсии) исследование биоэквивалентности проводят как натощак, так и после приема пищи; указанное правило не применяется, если согласно инструкции по применению лекарственный препарат принимают либо строго натощак, либо после еды.

Если требуется проведение обоих видов исследования, то допустимо проводить два отдельных перекрестных исследования в двух группах или одно перекрестное исследование в четырех группах субъектов.

В условиях, когда прием лекарственного препарата осуществляется после приема пищи, ее состав должен соответствовать рекомендациям инструкции по приме-

нению. Если в ней отсутствуют какие-либо рекомендации по этому поводу, то пища должна быть высококалорийной (800–1000 ккал), с высоким содержанием жиров (около 50% от общей калорийности). На белки должно приходиться 150 ккал, на углеводы — 250 ккал и на жиры — 500–600 ккал. Необходимо описать состав пищи относительно содержания в ней белков, жиров и углеводов в граммах, абсолютном и относительном содержании калорий.

7.4.1.5. Исследуемые параметры

Фармакокинетические свойства

При оценке фармакокинетических свойств необходимо использовать фактическое время отбора образцов. В исследованиях биоэквивалентности после приема однократной дозы определяют $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, остаточную площадь, C_{max} и t_{max} . Если отбор образцов продолжается в течение 72 ч и в точке 72 ч концентрация действующего вещества все еще определяется, то описывать $AUC_{(0-\infty)}$ и остаточную площадь нет необходимости, достаточно документировать сведения о AUC , усеченной в точке 72 ч ($AUC_{(0-72ч)}$). Дополнительно могут быть описаны константа скорости терминальной элиминации (λ_z) и $t_{1/2}$.

В исследованиях биоэквивалентности с определением равновесной концентрации для лекарственных препаратов с немедленным высвобождением необходимо определять $AUC_{(0-t)}$, $C_{max,ss}$ и $t_{max,ss}$.

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

Для определения фармакокинетических свойств в исследованиях биоэквивалентности используют бескамерные модели. Использование камерных моделей неприемлемо.

Исходное соединение (субстанция действующего вещества) или его метаболиты

Общие рекомендации

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

Неактивные пролекарства

Для неактивных пролекарств исследование биоэквивалентности также рекомендуется проводить в отношении исходного соединения. Определять концентрацию активного метаболита не требуется. Однако плазменная концентрация некоторых пролекарств достаточно низкая, и они быстро элиминируются из кровотока, что затрудняет подтверждение биоэквивалентности по исходному соединению. В этом случае допускается продемонстрировать биоэквивалентность для основного активного метаболита без измерения концентрации исходного соединения. В настоящих методических рекомендациях под исходным соединением, являющимся неактивным пролекарством, подразумеваются соединения с полным отсутствием или очень низкой фармакологической активностью.

Использование данных о метаболите вместо данных об активном исходном соединении

Использование информации о метаболите в качестве замены данных об активном исходном соединении не рекомендуется. Такая замена допустима лишь в том случае, если заявитель сможет безоговорочно доказать, что чувствительность аналити-

ческого метода в отношении исходного соединения не может быть улучшена, и что после приема однократной дозы лекарственного препарата точно измерить концентрацию исходного соединения невозможно, учитывая, что в исследованиях биоэквивалентности допустимо использовать сверхтерапевтические дозы (см. также раздел 7.4.1.6). Учитывая современные возможности биоаналитической методологии невозможность точного измерения концентрации исходного соединения является редкостью. В связи с этим замена данных об исходном соединении данными о его метаболите допустима лишь в исключительных случаях. При осуществлении такой замены заявитель обязан представить любую имеющуюся информацию, подтверждающую, что воздействие метаболита отражает свойства исходного соединения, и что в терапевтических дозах образование метаболита не является насыщаемым.

Энантиомеры

Как правило, используются ахиральные биоаналитические методы. Однако при выполнении всех нижеперечисленных условий необходимо измерять концентрацию каждого энантиомера:

энантиомеры обладают различными фармакокинетическими свойствами; фармакодинамические свойства энантиомеров существенно различаются; соотношение AUC энантиомеров меняется при изменении абсорбции.

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

Использование мочи в качестве биологического материала

Если достоверно определить профиль «плазменная концентрация–время» исходного соединения невозможно, то для определения степени воздействия в качестве замены плазменной концентрации допустимо использование данных об экскреции с мочой. Однако необходимо четко обосновать использование мочи в качестве биологического материала для определения максимального воздействия. Если удастся получить достоверные сведения о C_{max} в плазме, то для оценки биоэквивалентности эти данные необходимо представить наряду со степенью воздействия, полученной при использовании мочи. При использовании мочи в качестве биологического материала заявитель обязан представить всю имеющуюся информацию, подтверждающую, что экскреция с мочой отражает содержание вещества в плазме.

Эндогенные вещества

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

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

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

7.4.1.6. Исследуемые дозировки препарата

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

Если фармакокинетика нелинейна (увеличение AUC непропорционально приняемой дозе), чувствительность различных дозировок в определении потенциальных различий между сравниваемыми препаратами может отличаться. В рамках настоящего документа линейность фармакокинетики признается, если разница между скорректированными по дозе средними AUC для исследуемой дозировки (дозировок, используемой в исследовании биоэквивалентности) и дозировки (дозировок), в отношении которой проведение исследования биоэквивалентности не планируется, не превышает 25 %. Для оценки линейности заявитель должен изучить и критически оценить всю доступную научную литературу на предмет пропорциональности дозы. **Линейность подтверждается, если различия между скорректированными по дозе AUC находятся в пределах $\pm 25\%$.**

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

Общие критерии, когда проведение исследования биоэквивалентности не требуется (биовейвер)

В случае подачи заявления об отсутствии необходимости проведения исследования биоэквивалентности в отношении дополнительных дозировок, должны быть соблюдены следующие условия:

- а) производственный процесс лекарственных препаратов с различными дозировками должен быть одинаковым;
- б) качественный состав лекарственного препарата с различными дозировками должен совпадать;
- в) состав лекарственных препаратов с различными дозировками должен быть количественно пропорционален: отношения между содержанием действующего вещества (действующих веществ) и каждого из вспомогательных веществ должны совпадать для всех дозировок (данное требование не касается оболочек лекарственных препаратов с немедленным высвобождением, оболочек капсул, красителей и ароматизаторов). Если количественная пропорциональность состава отсутствует, то условие «в» все еще считается выполненным, если в отношении исследуемой дозировки и дозировок, для которых не предполагается проведение исследования биоэквивалентности, соблюдаются условия i и ii или i и iii:

- i. содержание действующего вещества (действующих веществ) не превышает 5% от массы ядра таблетки, массы содержимого капсулы;
 - ii. количественное содержание вспомогательных веществ ядра таблетки или содержимого капсулы совпадает для всех регистрируемых дозировок, изменяется лишь содержание действующего вещества;
 - iii. количественное содержание наполнителя(ей)² изменяется в зависимости от содержания действующего вещества; количественное содержание остальных вспомогательных веществ ядра или содержимого капсулы для рассматриваемых дозировок остается неизменным;
- г) данные о растворении *in vitro* должны подтверждать отсутствие необходимости в проведении дополнительного исследования биоэквивалентности.

Линейная фармакокинетика

Если описанные выше условия «а–г» выполняются, достаточно проведения исследования биоэквивалентности в отношении одной дозировки.

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

Нелинейная фармакокинетика

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

Для лекарственных препаратов, чья AUC в терапевтическом диапазоне увеличивается меньше, чем соответствующее увеличение дозы, исследование биоэквивалентности в большинстве случаев требуется проводить для наибольшей и для наименьшей дозировок (или для дозировки, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне), то есть в этом случае проводится два исследования биоэквивалентности. Если нелинейность не обусловлена низкой растворимостью, а объясняется, например, насыщением переносчиков и соблюдаются условия «а–г» (описанные выше) и сравниваемые препараты не содержат вспомогательных веществ, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта или белки-переносчики, достаточно проведение исследования биоэквивалентности с наименьшей дозировкой (или дозиро-

²При наличии документов и данных, подтверждающих эффективность и безопасность оригинального государственного препарата, не зарегистрированного на территории Российской Федерации.

кой, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне). Выбор других дозировок может быть обоснован низкой чувствительностью аналитического метода, когда проведение исследования с наименьшей дозировкой невозможно или когда применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо с позиций безопасности или переносимости.

Ограничение числа исследований нескольких дозировок (исследование крайних вариантов, bracketing)

Если исследование биоэквивалентности требуется провести более чем для двух дозировок, например, вследствие различий в пропорциональности состава, используют подход, позволяющий ограничиться проведением исследований крайних вариантов. В такой ситуации допустимо проведение двух исследований биоэквивалентности, если выбранные дозировки представляют собой крайние значения, например, с максимальным и минимальным содержанием действующего вещества или наиболее резко отличающиеся по составу (когда отличия по составу других дозировок укладываются в эту разность).

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

Лекарственные препараты с фиксированной комбинацией действующих веществ

В отношении всех лекарственных препаратов с фиксированной комбинацией действующих веществ должны выполняться условия пропорциональности состава, описанные выше. При расчете количественного содержания каждого действующего вещества в фиксированной комбинации остальные действующие вещества должны рассматриваться в качестве вспомогательных. Каждый слой двухслойных таблеток может рассматриваться независимо.

7.4.1.7. Биоаналитическая методология

Биоаналитическая часть исследований биоэквивалентности должна осуществляться в соответствии с принципами Надлежащей лабораторной практики (GLP).

Для получения надежных результатов, поддающихся удовлетворительной интерпретации, необходимо детально описать используемые биоаналитические методы, полностью их валидировать и документировать. В каждом аналитическом цикле в рамках исследования необходимо провести валидацию метода с использованием образцов для контроля качества.

Основными характеристиками биоаналитического метода, являющимися ключевыми для гарантии приемлемости получения аналитических данных и их достоверности, служат **селективность, нижний предел количественного определения, фактор отклика (форма калибровочной кривой), точность, воспроизводимость и стабильность.**

В виду того, что концентрация действующего вещества до приема препарата, поддающаяся обнаружению, должна составлять 5 % и менее от C_{\max} , **нижний предел количественного определения метода должен позволять определить содержание действующего вещества в 1/20 от C_{\max} или ниже** (см. в разделе 7.4.1.8 «Эффекты переноса»).

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

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

7.4.1.8. Оценка результатов

Обычно в исследованиях биоэквивалентности для фармакокинетических параметров не следует вводить поправку на различия в содержании действующего вещества между сериями исследуемого препарата и препарата сравнения. Однако в исключительных случаях, когда различия между сериями препарата сравнения и исследуемого препарата не превышают 5 % (см. раздел 7.4.1.2), такая поправка допустима. Поправку, наряду с результатами количественного определения действующего вещества в исследуемом препарате и препарате сравнения, необходимо отразить в протоколе исследования.

Отбор субъектов для анализа

В статистический анализ необходимо, по возможности, включить всех субъектов, принимавших препарат. Однако субъекты, участвовавшие в перекрестном исследовании, у которых отсутствуют данные как по исследуемому препарату, так и препарату сравнения, или субъекты, участвовавшие в параллельном исследовании, у которых отсутствуют данные единственного этапа, не должны включаться в анализ.

Обработку данных всех субъектов, принимавших препарат, необходимо осуществлять одинаковыми методами. В протоколе исследования не допускается предусматривать включение данных о дублерах добровольцев в анализ в качестве замены данных по исключенным субъектам. Даже если в ходе исследования не было выбываний из исследования, все субъекты, принявшие препарат, должны быть включены в анализ.

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

Критерии исключения

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

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

Примером критериев исключения субъектов из исследования могут являться рвота или диарея, которые могут исказить результаты измерения плазменной концентрации. В исключительных ситуациях критерием исключения также может служить одновременное применение других лекарственных препаратов.

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

Ввиду невозможности отделить влияние лекарственных препаратов от других факторов, влияющих на фармакокинетику, исключение данных только на основании статистического анализа или по фармакокинетическим причинам не допускается.

Исключениями из этого правила являются:

1). Субъекты, в плазме которых концентрация действующего вещества препарата сравнения не определяется или определяется лишь в незначительных количествах. Под незначительной плазменной концентрацией подразумевается такое содержание действующего вещества, если ее AUC не превышает 5 % от средней геометрической AUC препарата сравнения (рассчитанной без учета выбросов). Исключение данных по этой причине допустимо лишь в единичных случаях и в целом ставит под сомнение достоверность (валидность) проведенного исследования.

2). Субъекты с фоновой концентрацией действующего вещества, превышающей 5 % от C_{\max} . Такие данные необходимо исключить из исследования биоэквивалентности (см. ниже «Эффекты переноса»).

По отношению к лекарственным препаратам с немедленным высвобождением вышеописанные ситуации могут возникать при несоблюдении субъектами режима исследования или недостаточном отмывочном периоде. В первом случае необходимо осмотреть ротовую полость субъекта, чтобы удостовериться, что препарат был проглочен, во втором — предусмотреть достаточный отмывочный период. Образцы субъектов, исключенных из статистического анализа, необходимо проанализировать, а их результаты представить в отчете об исследовании (см. ниже «Представление данных»).

Как указано в разделе 7.4.1.4, $AUC_{(0-t)}$ должна перекрывать не менее 80 % $AUC_{(0-\infty)}$. Тем не менее, если это правило не выполняется, субъекты не должны исключаться из статистического анализа. Однако если $AUC_{(0-t)}$ не перекрывает 80 % $AUC_{(0-\infty)}$ в более чем 20 % случаев, результаты такого исследования должны быть поставлены под сомнение. Это требование не применимо в отношении исследований с длительностью отбора образцов в течение 72 ч и более, когда вместо $AUC_{(0-t)}$ используется $AUC_{(0-72 ч)}$.

Анализируемые параметры и допустимые пределы

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

Для исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным высвобождением с определением равновесной концентрации к исследуемым параметрам относятся $AUC_{(0-\tau)}$ и $C_{\max, ss}$, которые должны лежать в пределах выше описанных интервалов.

В тех редких случаях, когда в качестве биологического материала используется моча, показатель $Ae_{(0-t)}$ должен лежать в интервале, описанном для $AUC_{(0-t)}$, а R_{\max} — в интервале для C_{\max} .

Статистическая оценка t_{\max} не требуется. Однако если указывается, что быстрое высвобождение имеет клиническую значимость и влияет на начало действия или взаимосвязано с нежелательными явлениями, значимых различий в t_{\max} и его вариации между исследуемым препаратом и препаратом сравнения быть не должно.

Для лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, допустимые пределы биоэквивалентности должны быть сужены (см. раздел 7.4.1.9). С другой

стороны, для лекарственных препаратов с высокой вариацией C_{\max} в определенных случаях эти границы могут быть расширены.

Статистический анализ

В качестве основного критерия биоэквивалентности используют 90-процентные доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемых фармакокинетических параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения. Такой подход равносителен двум односторонним проверкам нулевой гипотезы об отсутствии биоэквивалентности (о небюэквивалентности) при 5-процентном уровне значимости для каждого теста.

Сравнение исследуемых фармакокинетических параметров проводят с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для этого предварительно проводят логарифмическое преобразование данных. После чего проводят дисперсионный анализ и на основе его результатов **строят доверительные интервалы (в логарифмической шкале)** для различия между сравниваемыми препаратами. Затем полученные доверительные интервалы подвергаются обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения. Непараметрические методы анализа не допускаются.

В протоколе исследования необходимо заранее предусмотреть выбор конкретной статистической модели для анализа. Статистический анализ должен принимать во внимание такие факторы изменчивости, для которых разумно предположить влияние на контролируемые переменные. **В такой модели дисперсионного анализа принято использовать такие факторы, как группа, субъект внутри группы, период и лекарственный препарат.** Необходимо учесть все вышперечисленные факторы.

Эффекты переноса

Выявление эффекта переноса не является существенным, и никакие решения, влияющие на анализ (например, анализ данных, полученных только из первого этапа исследования), не должны приниматься на его основе. Вероятность переноса может быть напрямую учтена при отборе образца плазмы до приема препарата во втором этапе исследования (и, если применимо, в последующих).

Если концентрация действующего вещества до приема препарата превышает 5 % от C_{\max} , то сведения, полученные от субъекта на данном этапе, исключаются из статистического анализа. Это значит, что в рамках двухэтапного исследования такой субъект выбывает из анализа. Продолжение исследования считается неприемлемым, если число подлежащих анализу субъектов оказалось менее 12. Данный подход не применим к исследованию эндогенных соединений.

Двухфазный дизайн

Исследование биоэквивалентности допускается проводить в две фазы. В таком случае на первой стадии можно подвергнуть воздействию начальную группу субъектов и проанализировать полученные результаты. Если биоэквивалентность не подтверждается, то можно набрать дополнительную группу и объединить результаты, полученные в обеих группах для окончательного анализа. Однако если выбран такой подход, то нужно предпринять определенные меры, чтобы сохранить неизменной вероятность ошибки I рода для всего эксперимента, при этом статистические критерии остановки исследования необходимо четко определить до его начала. Анализ данных, полученных в ходе первой фазы, можно рассматривать как промежуточный, и оба анализа необходимо проводить по скорректированным уровням значимости. Для доверительных интервалов следует использовать скорректированную вероятность не менее 90 %. Например, использование 94,12-процентных доверительных интервалов для обоих анализов в первой фазе и для объединенных данных первой

и второй фаз будет приемлемым, однако существует множество других вариантов, и выбор, какой уровень значимости (α) использовать для промежуточного анализа, является прерогативой спонсора. В протоколе необходимо заранее описать двухфазный дизайн исследования наряду со скорректированным уровнем значимости.

При анализе объединенных данных, полученных в ходе двух фаз, фактор «фаза» необходимо включить в модель дисперсионного анализа.

Представление данных

Для каждого из сравниваемых препаратов должны быть представлены все значения индивидуальных концентраций и фармакокинетических параметров, наряду с данными описательной статистики, включая **геометрическое среднее, медиану, арифметическое среднее, стандартное отклонение, коэффициент вариации, максимальные и минимальные значения.** Индивидуальные кривые «плазменная концентрация–время» должны быть представлены на линейной и логарифмической шкалах. **Необходимо описать метод получения фармакокинетических параметров из исходных данных и количество точек в терминальной логарифмической фазе, использованных для оценки константы скорости терминальной элиминации (которая используется для достоверной оценки $AUC_{0-\infty}$).**

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

Следует также прилагать традиционные результирующие таблицы дисперсионного анализа, включая результаты статистических тестов для всех эффектов в использованной модели.

Отчет необходимо **детализировать настолько, чтобы фармакокинетический и статистический анализы можно было воспроизвести,** то есть включить точное время отбора образцов после приема препарата, концентрации действующего вещества, значения фармакокинетических параметров для каждого субъекта на каждом этапе исследования и схему рандомизации.

Необходимо подробно описать все случаи выбывания и исключения субъектов из исследования. По возможности, для каждого такого субъекта в отдельном документе необходимо представить данные о концентрации и фармакокинетических параметрах, но не включать их в общий статистический анализ.

В отчете по валидации, представляемом до начала исследования, должно содержаться описание биоаналитического метода. Также необходимо представить отчет о биоаналитическом анализе, который должен включать краткое описание использованного биоаналитического метода, **результаты по всем калибровочным стандартам и образцам, используемым для контроля качества.** Необходимо представить достаточное количество хроматограмм и других исходных данных, охватывающих весь диапазон концентраций для всех стандартов и образцов, используемых для контроля качества, а также исследуемых образцов **(все хроматограммы от не менее чем 20 % субъектов с соответствующими образцами для контроля качества и калибровочными стандартами циклов, включая указанных субъектов).**

Если в отношении определенной дозировки определенного лекарственного препарата проведено несколько исследований, часть из которых подтверждает его биоэквивалентность, а часть нет, всю совокупность данных необходимо рассматривать как единое целое. В расчет необходимо принимать только исследования, описанные в разделе 7.4.1. Наличие исследований, подтверждающих биоэквивалентность, не является поводом не рассматривать исследования, в которых она не подтверждена. Заявитель должен тщательно проанализировать все результаты и обосновать наличие биоэквивалентности. В качестве альтернативы в дополнение к индивидуальным исследованиям, по возможности, допускается проведение обобщенного анализа всех

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

7.4.1.9. Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном

Для лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном допустимый интервал для AUC должен быть сужен до 90,00–111,11 %. Ввиду того, что C_{\max} занимает особое место с точки зрения эффективности и безопасности, а также с позиций мониторинга концентрации действующего вещества, допустимый интервал для данного параметра также должен быть сужен до 90,00–111,11 %. Дать четкое определение лекарственным препаратам с узким терапевтическим диапазоном невозможно, поэтому отнесение действующего вещества к этой группе должно решаться в индивидуальном порядке, исходя из клинических соображений.

7.4.1.10. Высоковариабельные лекарственные препараты

Лекарственные препараты считаются высоковариабельными, если внутрииндивидуальная вариация фармакокинетического параметра превышает 30 %. Если заявитель считает, что лекарственный препарат может обладать высокой вариацией по скорости или величине абсорбции, рекомендуется проводить повторные перекрестные исследования.

Для высоко вариабельных лекарственных препаратов, для которых бóльшие различия между C_{\max} считаются клинически незначимыми (на основании глубокого научного анализа), ее оценка может осуществляться на основании расширенных интервалов. В таком случае максимальный интервал для оценки C_{\max} может быть расширен до 69,84–143,19 %. В этом случае дизайн исследования биоэквивалентности должен быть повторным и в нем должно быть подтверждено, что вариация C_{\max} препарата сравнения действительно превышает 30 %. Заявитель должен доказать, что вычисленная внутрииндивидуальная вариация достоверна, а не обусловлена выбросами. Возможность расширения допустимого интервала необходимо заранее оговорить в протоколе исследования.

Определение степени расширения интервала основано на внутрииндивидуальной вариации, полученной по результатам исследования биоэквивалентности с использованием взвешенной средней по следующей формуле:

$$[U, L] = \exp [\pm k \times s_{WR}],$$

где U — верхняя граница интервала приемлемости, L — нижняя граница интервала приемлемости, k — регулирующая константа, принятая за 0,760 и s_{WR} — внутрииндивидуальное стандартное отклонение логарифмически преобразованных значений C_{\max} лекарственного препарата сравнения. Из представленной ниже таблицы видно, как на основании описанной методологии различная степень вариации влияет на границы интервалов приемлемости.

Таблица

Внутрииндивидуальный коэффициент вариации (%)*	Нижняя граница	Верхняя граница
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02

Внутрииндивидуальный коэффициент вариации (%)*	Нижняя граница	Верхняя граница
45	72,15	138,59
≥50	69,84	143,19

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

Отношение геометрических средних должно находиться в пределах 80,00–125,00%.

Расширение приемлемых границ биодоступности на основании внутрииндивидуальной вариации не должно касаться AUC, границы которой вне зависимости от вариации должны быть ограничены интервалом 80,00–125,00 %.

Для повторного дизайна используют 3- или 4-этапную перекрестную схему исследования.

7.4.2. Тест растворения *in vitro*

Описание теста растворения кратко представлено в Приложении I, включая основные требования по использованию фактора подобия (f_2 -тест).

7.4.2.1. Тест растворения *in vitro* как дополнение исследования биоэквивалентности

Для серий исследуемого препарата и препарата сравнения, использованных в исследовании биоэквивалентности, представляются результаты теста растворения *in vitro* в трех различных буферных средах (обычно при pH 1,2; 4,5 и 6,8) и использованной среде растворения (среда для контроля качества). Для некоторых лекарственных форм, например, таблеток, диспергирующихся в полости рта, исследования проводят в различных условиях. Отчет о результатах исследования следует представлять в виде доли растворенного количества действующего вещества во времени с указанием средних значений и других показателей описательной статистики.

В отсутствие иных обоснований технические требования к проведению теста растворения *in vitro* для контроля качества исследуемого лекарственного препарата должны соответствовать кинетике растворения серии лекарственного препарата, биоэквивалентность которого с препаратом сравнения подтверждена (см. Приложение I).

Если результаты сравнительного теста растворения *in vitro*, проведенного для различных серий, не подтверждают ранее доказанную в исследованиях *in vivo* биоэквивалентность, то опираются на результаты исследований *in vivo*. Однако необходимо изучить и объяснить причины такого расхождения.

7.4.2.2. Тест растворения *in vitro* как замена исследования биоэквивалентности для дополнительных дозировок

Обоснованность отказа от проведения дополнительных исследований биоэквивалентности *in vivo* необходимо подтвердить надлежащим тестом растворения *in vitro*. Если не указано иное, необходимо изучить кинетику растворения при различных значениях pH (обычно при pH 1,2; 4,5 и 6,8). Для всех представленных серий необходимо подтвердить сопоставимость кинетики растворения *in vitro* между дополнительными дозировками и дозировкой из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности, во всех условиях (см. Приложение I).

При значениях pH, при которых ни для одной из дозировок не удается достичь полного растворения *in vitro*, кинетика растворения между дозировками может различаться. Однако для подтверждения того, что это обусловлено свойствами действующего

ющего вещества, а не лекарственной формы, требуется проведение сравнительного теста растворения с соответствующей дозировкой препарата сравнения. В дополнение заявитель может представить сопоставимость кинетики растворения для одинаковых доз (например, между двумя таблетками с дозировкой 5 мг и одной таблеткой с дозировкой 10 мг).

7.4.3. Отчет об исследовании

7.4.3.1. Отчет об исследовании биоэквивалентности

Отчет об исследовании биоэквивалентности должен содержать все необходимые сведения о его протоколе, проведении и оценке. Отчет должен быть составлен в соответствии с методическими рекомендациями по составлению отчета о клиническом исследовании и подписан исследователем.

В нем также необходимо указать имя и место работы ответственного исследователя(ей), место и длительность проведения исследования, сертификат(ы) аудита (при наличии).

Отчет должен содержать подтверждение того, что выбор препарата сравнения соответствует требованиям настоящих методических рекомендаций с указанием его торгового наименования, дозировки, лекарственной формы, номера серии, производителя, срока годности и **страны, в которой был приобретен препарат**.

Для препарата сравнения указывается его наименование, состав, объем серии, ее номер, дата производства и, по возможности, срок годности.

Сертификаты анализа исследуемого препарата и препарата сравнения, использованные в исследовании, прикладываются к отчету в виде приложения.

Сведения о концентрациях, фармакокинетических параметрах и результатах статистического анализа необходимо представить в объеме, предусмотренном в разделе 7.4.1.8 «Представление данных».

7.4.3.2. Прочие требования к регистрационному досье

Заявитель обязан представить подписанный официальный документ, подтверждающий, что количественный состав и технология производства исследуемого препарата, использованного в исследовании биоэквивалентности, и исследуемого препарата, выпускаемого в обращение, не отличаются. Также необходимо приложить результаты сравнительного теста растворения (см. раздел 7.4.2).

Необходимо представить отчет о валидации биоаналитического метода.

По запросу необходимо представить данные (в электронном формате), достаточные для воспроизведения фармакокинетического и статистического анализа, включая данные о времени отбора образцов, концентрации действующего вещества, значениях фармакокинетических параметров каждого субъекта на каждом этапе и схеме рандомизации.

7.4.4. Внесение изменений в регистрационное досье

В отсутствие иных обоснований при изменении ранее одобренного состава или технологии производства, которые могут повлиять на биодоступность, проводятся исследования биоэквивалентности *in vivo*.

Если биодоступность измененного лекарственного препарата ранее изучена и установлено приемлемое соотношение между результатами *in vivo* и растворением *in vitro*, то при сопоставимости кинетики растворения *in vitro* между измененным лекарственным препаратом и ранее одобренным, исследование биоэквивалентности проводить не требуется (см. Приложение I).

При внесении изменений в регистрационное досье для проведения исследования биоэквивалентности и теста растворения лекарственным препаратом сравнения слу-

жит ранее одобренный лекарственный препарат с прежним составом, местом производства, упаковкой и т. п.

Для воспроизведенного лекарственного препарата при внесении изменений в регистрационное досье препаратом сравнения для исследования биоэквивалентности служит серия препарата сравнения, находящаяся в гражданском обороте на момент проведения исследования. Если подходящий препарат сравнения отсутствует на рынке, то сравнение допускается осуществлять с ранее одобренным составом воспроизведенного лекарственного препарата с представлением соответствующего обоснования.

Определения

Фармацевтическая эквивалентность

Лекарственные препараты считаются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество действующих(его) веществ(а) в одинаковой лекарственной форме, соответствующие одинаковым или сопоставимым стандартам.

Фармацевтическая эквивалентность необязательно обеспечивает биоэквивалентность, так как различия в содержании вспомогательных веществ и (или) технологии производства могут привести к ускоренному или замедленному всасыванию и (или) растворению.

Фармацевтическая альтернативность

Фармацевтически альтернативные лекарственные препараты — лекарственные препараты в виде различных солей, простых или сложных эфиров, изомеров или их смесей, комплексов или производных действующего начала или отличающиеся лекарственной формой или дозировкой.

Фармакокинетические параметры

$Ae_{(0-t)}$ общее содержание неизмененного действующего вещества в моче, собранной от момента приема препарата до времени t

$AUC_{(0-t)}$ площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема препарата до отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества во временной точке t

$AUC_{(0-\infty)}$ площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема препарата до бесконечности

$AUC_{(0-t)}$ равновесная AUC в интервале между очередным применением препарата

$AUC_{(0-72ч)}$ площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема препарата до 72 ч

C_{max} максимальная плазменная концентрация

$C_{max,ss}$ равновесная максимальная плазменная концентрация

Остаточная

площадь предполагаемая площадь $(AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)})/AUC_{(0-\infty)}$

R_{max} максимальная скорость выведения с мочой

t_{max} время достижения C_{max}

$t_{max,ss}$ время достижения $C_{max,ss}$

$t_{1/2}$ период полувыведения из плазмы

λ_z константа скорости терминальной элиминации

ИП инструкция по применению

ТЕСТ РАСТВОРЕНИЯ И СОПОСТАВИМОСТЬ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ

1. Общие аспекты теста растворения в свете исследования биоэквивалентности

При разработке лекарственного препарата одним из инструментов для оценки его основных свойств, влияющих на биодоступность, является тест растворения. По завершению разработки состава препарата и подготовки производственного процесса, тест растворения начинают использовать для контроля качества промышленного производства и выпуска серий, чтобы обеспечить сопоставимость кинетики растворения между сериями, и для подтверждения, что они не отличаются от кинетики растворения серий, использованных в основном клиническом исследовании. Помимо этого, в некоторых случаях тест растворения может служить заменой исследованиям биоэквивалентности. Поэтому тест растворения может преследовать различные цели:

i — при экспертизе качества лекарственного препарата:

получить характеристики серии, использованной в исследованиях биодоступности/биоэквивалентности и основных (ключевых) клинических исследованиях, чтобы подтвердить технические требования к контролю качества;

как инструмент контроля качества, чтобы подтвердить стабильность процесса производства;

получить характеристики препарата сравнения, использованного в исследованиях биодоступности/биоэквивалентности и основных клинических исследованиях;

ii — как замена исследованиям биоэквивалентности:

чтобы подтвердить (в специально оговоренных случаях) эквивалентность различных лекарственных форм действующего вещества исследуемого препарата и препарата сравнения (отсутствие необходимости проведения исследования в таких случаях, как внесение изменений в регистрационное досье, изменение состава в ходе разработки лекарственного препарата и воспроизведенные лекарственные препараты, см. раздел 1.4.2).

чтобы выявить сопоставимость кинетики растворения между сериями исследуемого препарата и препарата сравнения, на которых будет основываться выбор соответствующих серий для использования в исследованиях *in vivo*.

Вышеуказанные методы необходимо разработать применительно к каждому лекарственному препарату на основании требований общих и (или) специальных фармакопейных требований. Если указанные требования не выполнены, или они не отражают степень растворения лекарственного препарата *in vivo*, то допустимо использовать альтернативные методы, при условии достаточной избирательности и способности уловить разницу между сериями с приемлемой и неприемлемой биодоступностью лекарственного препарата в условиях *in vivo*. Необходимо всегда принимать во внимание современную информацию, включая взаимодействие характеристик, основанных на лекарственной форме.

Чтобы получить полноценный профиль кинетики растворения, интервалы между отбором проб должны быть достаточно частыми (не реже чем каждые 15 минут). В период максимального изменения кинетики растворения отборы проб рекомендуется осуществлять еще чаще. Для построения адекватной кривой кинетики растворения быстро растворяющихся лекарственных препаратов, когда их полное растворение укладывается в 30 минут, отборы проб необходимо осуществлять каждые 5–10 минут.