ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57679— 2017

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов

(DDT CPMP/EWP/QWP/1401/98. Издание 1, NEQ)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первым МГМУ имени И.М. Сеченова)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 19 сентября 2017 г. № 1165-ст

4 Настоящий стандарт разработан с учетом основных нормативных положений Руководства Европейского медицинского агентства CPMP/EWP/QWP/1401/98. Издание 1 «Изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов для медицинского применения» (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 «Guideline on the investigation of bioequivalence», NEQ)

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

6 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Июль 2019 г.

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, оформление, 2017, 2019

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Дизайн, проведение и оценка исследований биоэквивалентности 1
2.1 Дизайн исследования 2
2.2 Референтный лекарственный препарат и исследуемый лекарственный препарат 2
2.3 Субъекты исследования 4
2.4 Проведение исследования 4
2.5 Исследуемые параметры 6
2.6 Исследуемые дозировки 8
2.7 Методология биоаналитической части исследования 10
2.8 Оценка результатов 10
2.9 Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном 13
2.10 Лекарственные препараты с высокой вариабельностью 13
3 Тест сравнительной кинетики растворения *in vitro* 14
3.1 Тест сравнительной кинетики растворения как дополнение исследования биоэквивалентности 14
3.2 Тест сравнительной кинетики растворения в целях биовейвера исследования биоэквивалентности для дополнительных дозировок 15
4 Отчет об исследовании 15
4.1 Отчет об исследовании биоэквивалентности 15
4.2 Другие данные, представляемые в регистрационном досье 15
5 Объем исследований при внесении изменений в регистрационное досье 16
6 Термины и определения 16
Приложение 1 (обязательное) 17
1.1 Общие аспекты теста сравнительной кинетики растворения во взаимосвязи с биоэквивалентностью 17
1.2 Сопоставимость профилей растворения 17
Приложение 2 (справочное) 19
2.1 Лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением действующего вещества системного действия 19
2.2 Таблетки, диспергирующиеся в полости рта 19
2.3 Растворы для приема внутрь 20
2.4 Комбинированные лекарственные препараты 20
2.5 Лекарственные формы с немедленным высвобождением действующего вещества системного действия, не предназначенные для приема внутрь 20
2.6 Растворы для парентерального введения 20
2.7 Липосомальные, мицеллярные и эмульсионные лекарственные формы для внутривенного введения 20
2.8 Лекарственные формы с модифицированным высвобождением системного действия 21
2.9 Лекарственные препараты местного действия, применяемые местно или наружно 21
2.10 Газы 21
Приложение 3 (справочное) 22
3.1 Общие положения 22
3.2 Общие требования 22
3.3 Действующее вещество 22
3.4 Лекарственный препарат 23

Введение

Данный стандарт направлен на оптимизацию дизайна, проведения и оценки исследований биоэквивалентности лекарственных форм с немедленным высвобождением действующих веществ системного действия. Исследование биоэквивалентности лекарственного препарата — вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, количества лекарственного препарата, достигающего системного кровотока, результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке, соответствующих форме и дозировке референтного лекарственного препарата.

Концепция биоэквивалентности является основополагающей для процедур государственной регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов — лекарственных препаратов, которые имеют такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями. Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и (или) эффективность значимо не отличаются. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой (с биофармацевтической точки зрения).

Проведение исследований биоэквивалентности требуется при внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата (в частности, при изменении состава вспомогательных веществ, технологии производства, места производства, укрупнении или разукрупнении промышленной серии и т. д.), на предрегистрационном этапе при существенном изменении состава, технологии производства лекарственного препарата (если основные доклинические и клинические исследования проведены с неизмененным лекарственным препаратом и необходимо экстраполировать полученные данные о безопасности и эффективности на измененный лекарственный препарат), при изменении лекарственной формы с немедленным высвобождением на лекарственную форму с модифицированным высвобождением, разработке комбинированных лекарственных препаратов и в иных случаях.

Два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтическими эквивалентами или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы. Указанные пределы устанавливаются для обеспечения сопоставимости биофармацевтических свойств лекарственной формы, в которой выпускаются лекарственные препараты *in vivo* (то есть сопоставимости их 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. *AUC* (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 скорость абсорбции действующего вещества из лекарственной формы.

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

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов

Medicines for medical applications. Investigation bioequivalence of medications

Дата введения — 2018—08—01

1 Область применения

Область действия настоящего стандарта распространяется только на лекарственные средства для медицинского применения химического происхождения и не применима для биоаналогов, лекарственных препаратов растительного происхождения.

Настоящий стандарт распространяется на лекарственные формы с немедленным высвобождением действующего вещества системного действия, содержит рекомендации по планированию и проведению исследований биоэквивалентности, а также определяет критерии, когда исследования биодоступности не требуются [дополнительные дозировки, отдельные виды лекарственных форм и(или) на основании биофармацевтической системы классификации].

Настоящий стандарт не включает рекомендации по планированию и проведению клинических исследований с использованием фармакодинамических или клинических конечных точек в тех случаях, когда, основываясь на концентрации действующего вещества, биоэквивалентность подтвердить невозможно.

2 Дизайн, проведение и оценка исследований биоэквивалентности

Требуемое количество исследований и их дизайн определяют и обосновывают физико-химическими и фармакокинетическими свойствами действующего вещества и пропорциональности состава исследуемого лекарственного препарата с референтным препаратом. В частности, следует учитывать линейность фармакокинетики, необходимость проведения исследования в зависимости от приема пищи, анализа энантиомеров и целесообразность проведения исследований дополнительных дозировок (см. подразделы 2.1, 2.5 и 2.6).

В регистрационном досье (модуль 2.7.1 общего технического документа) необходимо представить перечень всех относящихся к этому вопросу исследований (независимо от их результатов), проведенных с исследуемым лекарственным препаратом, например исследования биоэквивалентности с целью сравнения исследуемого лекарственного препарата (имеющего одинаковый состав и технологический процесс) с референтным лекарственным препаратом[1)]. Регистрационное досье (модуль 5 общего техни-

[1)] Референтный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в отношении лекарственных средств для медицинского применения (статья 18, части 6, 7) либо в соответствии с требованиями статьи 12 указанного Федерального закона в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в редакции федеральных законов от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ, от 13 июля 2015 г. № 241-ФЗ) используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (статья 4, пункт 11).

Издание официальное

ческого документа) должно содержать полные отчеты всех значимых исследований, за исключением пилотных исследований, для которых достаточно привести краткие синопсисы. Полные отчеты о пилотных исследованиях представляются по требованию регуляторного органа. В модуль 2.7 необходимо также включить синопсисы отчетов об исследованиях биоэквивалентности и сравнительной биодоступности, проведенных на стадии разработки лекарственного препарата. Информацию об исследованиях биоэквивалентности, проведенных не с референтным лекарственным препаратом, представлять не следует.

2.1 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.

2.1.1 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 отмывочного периода длительностью, равной пяти периодам полувыведения действующего вещества.

2.1.2 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 $t_{1/2}$ периодом полувыведения; повторный (репликативный replicate design) — для веществ с высоковариабельными фармакокинетическими параметрами (см. подраздел 2.10).

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

В редких случаях, когда недостаточная чувствительность аналитической методики препятствует точному определению концентрации действующего вещества в плазме после однократного приема дозы и его равновесная концентрация достаточно высока для проведения точных измерений, в качестве альтернативы исследованию с приемом однократной дозы допустимо проведение исследования с многократным приемом лекарственного препарата. Однако, учитывая более низкую чувствительность исследований с многократным приемом препарата для выявления различий в C_{max}, их проведение допустимо только при наличии убедительных доказательств невозможности улучшить чувствительность аналитической методики и невозможности точного измерения концентрации исходного действующего вещества после однократного приема лекарственного препарата даже при использовании сверхтерапевтических доз (см. подраздел 2.6). Учитывая современные возможности биоаналитических методов, невозможность точного и правильного измерения концентрации исходного соединения является редкостью. Проведение исследования с многократным приемом лекарственного препарата вместо однократного в силу недостаточной чувствительности аналитической методики 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 $t_{1/2}$).

2.2 Референтный лекарственный препарат и исследуемый лекарственный препарат

2.2.1 Референтный лекарственный препарат

В качестве референтного лекарственного препарата используется лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов в соответствии с установленными требованиями. Информация о выбранном референтном препарате и обоснование его выбора приводится в регистрационном досье на исследуемый лекарственный препарат.

При исследовании биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата (включая дополнительные последующие дозировки уже зарегистрированного воспроизведенного препарата) исследуемый лекарственный препарат сравнивают с соответствующей лекарственной формой референтного лекарственного препарата, при ее наличии на рынке.

В случае наличия на рынке нескольких лекарственных форм оригинального препарата, зарегистрированных по процедуре регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов (с применением концепции биоэквивалентности), рекомендуется использовать в качестве референтного лекарственного препарата лекарственную форму оригинального препарата, в виде которой он был впервые зарегистрирован и которая использовалась в клинических исследованиях для подтверждения его эффективности и безопасности, при наличии на рынке.

В обосновании выбора референтного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности следует учитывать результаты количественного определения содержания действующего вещества и данных о его растворении. В серии, подлежащей использованию в качестве исследуемого лекарственного препарата, количественное содержание, установленное с помощью аналитической методики, предложенной для стандартных испытаний качества исследуемого препарата (указанной в нормативной документации и регистрационном досье), не должно отличаться более чем на 5 % от показателя качества серии референтного лекарственного препарата (при отсутствии должных обоснований). Следует документально оформить процесс выбора репрезентативной серии референтного лекарственного препарата в отношении данных количественного определения и испытания на растворение, планируемой к использованию в исследовании биоэквивалентности. При выборе серии референтного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности рекомендуется изучить несколько серий референтного лекарственного препарата.

2.2.2 Исследуемый препарат

Исследуемый лекарственный препарат, использованный в исследовании биоэквивалентности, не должен отличаться от лекарственного препарата, который поступит на фармацевтический рынок, что должно быть всесторонне проанализировано и его репрезентативность обоснована.

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

а) в отсутствие должных обоснований образцы исследуемого лекарственного препарата должны быть отобраны из серии, составляющей по меньшей мере 1/10 промышленной серии, или 100 000 единиц лекарственных форм в зависимости от того, какой из объемов больше;

б) производство использованных серий лекарственного препарата должно обеспечивать высокую степень уверенности в том, что лекарственный препарат и процесс его производства смогут быть воспроизведены в промышленном масштабе.

Объем серии, предназначенной для подтверждения биоэквивалентности, менее 100 000 единиц возможен при условии, что это предлагаемый объем серийного производства, и последующее масштабирование производственных серий не предполагается;

в) нормирование критических показателей качества испытуемого лекарственного препарата, таких как испытание на растворение, и включение их в спецификацию следует осуществлять, используя результаты испытаний серии препарата, использованной в исследовании биоэквивалентности и в отношении которой подтверждена биоэквивалентность;

г) образцы лекарственного препарата из дополнительных опытно-промышленных и (или) промышленных серий, предоставленные на регистрацию, необходимо сравнить с образцами из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности; они должны иметь сопоставимые профили растворения *in vitro* в подходящих условиях (см. приложение 1). Тесты сравнительной кинетики растворения должны быть проведены для первых трех промышленный серий исследуемого препарата. Если на момент подачи заявления на регистрацию промышленные серии еще не производились, серия не должна выпускаться в оборот до завершения теста сравнительной кинетики растворения. Результаты тестов первых трех промышленных серий необходимо предоставить по запросу регуляторного органа, а при несовпадении профиля растворения результаты следует представить по собственной инициативе с указанием конкретных мер по решению возникшей проблемы.

Для прочих лекарственных форм с немедленным высвобождением системного действия обоснование репрезентативности серии исследуемого лекарственного препарата, использованной в исследовании биоэквивалентности, промышленным сериям проводится аналогично.

2.2.3 Упаковка сравниваемых препаратов

Исследуемый лекарственный препарат и референтный лекарственный препарат необходимо упаковать в индивидуальные упаковки для каждого субъекта исследования и периода исследования перед их отправкой в исследовательский (клинический) центр или в самом исследовательском центре. Упаковку (включая маркировку) следует осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики. Зарубежные исследовательские центры при осуществлении упаковки должны

работать в условиях надлежащей производственной практики, сопоставимой с правилами надлежащей производственной практики Российской Федерации.

Необходимо предусмотреть возможность точного установления идентичности лекарственных препаратов, применяемых каждым субъектом в каждом периоде исследования. Для этого необходимо подробно документировать упаковку, маркировку и прием лекарственных препаратов субъектами исследования. Такая документация должна содержать описание всех мер, принятых для предупреждения и выявления возможных ошибок введения препаратов. Рекомендуется использовать этикетки с отрывным корешком.

2.3 Субъекты исследования

2.3.1 Количество субъектов

Количество субъектов, включенных в исследование биоэквивалентности, должно быть основано на должном расчете размера выборки. Количество включенных в анализ субъектов исследования биоэквивалентности должно быть не менее 12.

2.3.2 Выбор субъектов

Выбор группы субъектов для проведения исследования биоэквивалентности должен обеспечивать возможность обнаружения клинически значимых различий между лекарственными препаратами. С целью снижения вариабельности результатов, не обусловленной различиями между лекарственными препаратами, исследования необходимо проводить среди здоровых добровольцев, за исключением тех случаев, когда лекарственные препараты несут очевидную угрозу их здоровью и делают такие исследования неэтичными. В большинстве случаев проведение исследования среди здоровых добровольцев *in vivo* для установления различий между сравниваемыми лекарственными препаратами считается приемлемым и позволяет экстраполировать результаты исследования на популяции пациентов, для которых одобрено применение референтного лекарственного препарата (лица пожилого возраста, дети, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью и т. д.).

В протоколе исследования необходимо четко указать критерии включения/невключения субъектов в исследование. Возраст субъектов исследования должен быть не менее 18 лет с индексом массы тела, по возможности, 18,5—30 кг/м^2.

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 невключения. В некоторых случаях из соображений безопасности или вследствие фармакокинетических особенностей необходимо предусмотреть фенотипирование и (или) генотипирование субъектов исследования.

При параллельном дизайне исследования сравниваемые группы 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» метаболизаторам). Это важное предварительное условие для подтверждения достоверности результатов таких исследований.

Если исследуемое действующее вещество может вызывать нежелательные лекарственные реакции и (или) фармакологические эффекты, представляющие неприемлемые риски для здоровых добровольцев, при условии принятия необходимых мер предосторожности и установления соответствующего наблюдения, допускается включение в исследование пациентов.

2.4 Проведение исследования

2.4.1 Обеспечение стандартности условий проведения исследования

В целях сведения к минимуму вариабельности всех факторов, влияющих на результаты, за исключением свойств и характеристик сравниваемых лекарственных препаратов, условия проведения исследования необходимо стандартизировать, в частности: стандартизации подлежат рацион, прием жидкости и физические нагрузки.

Время приема лекарственного препарата необходимо установить заранее. При отсутствии иных обоснованных условий субъекты не должны принимать пищу как минимум за 8 ч до приема лекарствен-

ного препарата. Поскольку прием жидкости может повлиять на прохождение принимаемых внутрь лекарственных препаратов через желудок, исследуемый лекарственный препарат и референтный лекарственный препарат необходимо запивать стандартным объемом жидкости (150—250 мл). В течение 1 ч до и 2 ч после введения препарата прием жидкости запрещен, в остальном устанавливается свободный питьевой режим. После приема лекарственного препарата прием пищи ограничивают на 4 ч. Рацион и время приема пищи после приема лекарственного препарата необходимо стандартизировать в течение достаточного периода времени (например, 12 ч).

Если исследование должно проводиться после приема пищи, прием лекарственного препарата и пищи осуществляют в соответствии с инструкцией по применению (или общей характеристикой лекарственного препарата), используемого референтного лекарственного препарата. Если такие сведения в инструкции по применению референтного лекарственного препарата отсутствуют, то субъекты должны начать прием пищи за 30 мин до приема препарата (продолжительность приема пищи — 30 мин).

Для нивелирования влияния длительности прохождения лекарственного препарата через желудочно-кишечный тракт и интенсивности регионарного кровотока следует стандартизировать положение тела и физическую активность субъекта в ходе исследования.

В течение определенного периода до и во время исследования субъекты исследования должны воздерживаться от приема пищи и напитков, которые могут повлиять на функцию сердечно-сосудистой, пищеварительной системы, печени и (или) почек (например, алкогольные напитки или некоторые соки, например грейпфрутовый). Субъектам не следует принимать какие-либо сопутствующие лекарственные препараты (в том числе лекарственные препараты растительного происхождения) в течение соответствующего периода до и во время исследования. При этом применение контрацептивов допускается. Если прием сопутствующих лекарственных препаратов необходим и они назначены субъекту для купирования нежелательных явлений (например, головной боли), то отчетная документация исследования должна содержать сведения о сопутствующей лекарственной терапии (наименование, доза и время применения) и оценку ее возможного влияния на результаты исследования. В исключительных случаях для обеспечения безопасности или переносимости всем субъектам исследования назначают сопутствующие лекарственные препараты (например, антагонисты опиоидных рецепторов, противорвотные средства). В этом случае должна быть оценена и минимизирована вероятность искажения результатов исследования вследствие лекарственного взаимодействия или влияния на биоаналитическую методику.

Лекарственные препараты, которые в соответствии с инструкцией по применению референтного препарата должны применяться только в комбинации с другим лекарственным средством (например, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ применяют только в комбинации с ритонавиром), допускается 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).

2.4.2 Время отбора образцов

Для точного описания профиля «концентрация в плазме—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 экспозиции действующего вещества. Это достигается, когда $AUC_{(0-t)}$ перекрывает 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. Так как фаза абсорбции для лекарственного препарата для приема внутрь с немедленным высвобождением не превышает 72 ч, для сравнения степени экспозиции в качестве альтернативы $AUC_{(0-t)}$ может использоваться AUC, усеченная до 72 ч [$AUC_{(0-72ч)}$]. Поэтому для любых лекарственных препаратов с немедленным высвобождением независимо от времени полувыведения $t_{1/2}$ действующего вещества отбор образцов в течение более 72 ч не требуется.

В исследованиях с многократным приемом лекарственного препарата для точного определения $AUC_{(0-\tau)}$ «преддозовый» образец необходимо отобрать непосредственно (в течение 5 мин) перед приемом препарата, а последний образец — в течение 10 мин 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 трехкратного конечного

элиминационного периода полувыведения ($3 \cdot t_{1/2}$) действующего вещества. Так же, как и в случае с отбором образцов плазмы, сбор мочи в течение более 72 ч не требуется. Для определения скорости экскреции интервалы между сбором образцов в фазе абсорбции должны быть, по возможности, как можно короче (см. также подраздел 2.5).

Схема отбора образцов при исследовании биоэквивалентности эндогенных соединений должна обеспечивать определение их фонового содержания у каждого субъекта на каждом этапе исследования. Как правило, определение фонового содержания проводят путем анализа 2—3 образцов, отобранных до приема препарата. Иногда, чтобы учесть циркадные колебания фонового содержания эндогенного соединения, требуется регулярное определение его концентрации в течение 1—2 дней до приема препарата (см. также подраздел 2.5).

2.4.3 Прием лекарственного препарата натощак или после еды

Исследования биоэквивалентности, как правило, проводят при приеме препарата натощак, так как при этом обеспечивается, как считается, наибольшая чувствительность для выявления различий между сравниваемыми лекарственными препаратами. Если в инструкции по применению референтного лекарственного препарата рекомендуется принимать его натощак или независимо от приема пищи, то исследование биоэквивалентности проводят с приемом препаратов натощак. Если согласно инструкции по применению референтного препарата следует принимать его исключительно после еды, то препараты при исследовании биоэквивалентности принимают после приема пищи.

Однако для некоторых лекарственных форм (например, микроэмульсии, твердые дисперсии) исследование биоэквивалентности проводят как с приемом препаратов натощак, так и с приемом препаратов после еды; исключение составляют случаи, когда согласно инструкции по применению лекарственный препарат следует принимать либо строго натощак, либо после еды.

Если требуется проведение исследования с приемом препаратов и натощак, и после еды, то допустимо проводить два отдельных перекрестных исследования в двух группах или одно перекрестное исследование в четырех группах субъектов.

Если в исследовании прием лекарственного препарата осуществляется после приема пищи, ее состав должен соответствовать рекомендациям инструкции по применению референтного лекарственного препарата. При отсутствии каких-либо рекомендаций по этому поводу 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. Описание состава пищи в отчетной документации исследования приводят с указанием содержания в ней белков, жиров и углеводов [в граммах, абсолютном и относительном содержании калорий (%)].

2.5 Исследуемые параметры

2.5.1 Фармакокинетические показатели

Для определения фармакокинетических показателей следует использовать фактическое время отбора образцов. В исследованиях биоэквивалентности с однократным приемом лекарственного препарата определяют $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, остаточную площадь, C_{max} и t_{max}. При отборе образцов в течение 72 ч и достаточной для количественного определения концентрации действующего вещества в точке 72 ч допускается не указывать в отчетной документации значения $AUC_{(0-\infty)}$ и остаточной площади, достаточно привести значения AUC, усеченной в точке 72 ч [$AUC_{(0-72ч)}$]. Дополнительно могут быть приведены значения скорости терминальной элиминации и $t_{1/2}$.

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

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

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

2.5.2 Исходное соединение или его метаболиты

2.5.2.1 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.

2.5.2.2 Неактивные пролекарства

Для неактивных пролекарств исследование биоэквивалентности также рекомендуется определять фармакокинетические показатели для исходного соединения. Определять концентрацию активного метаболита не требуется. Однако в случае существенно низкой концентрации некоторых пролекарств в плазме и их быстрого выведения из кровотока допускается оценивать биоэквивалентность по показателям для основного активного метаболита без измерения концентрации исходного соединения. В настоящем стандарте под исходным соединением, являющимся неактивным пролекарством, подразумеваются соединения с полным отсутствием или очень низкой фармакологической активностью.

2.5.2.3 Использование показателей для метаболита вместо показателей для активного исходного соединения

Использование для оценки биоэквивалентности фармакокинетических показателей для метаболита в качестве замены данных об активном исходном соединении не рекомендуется. Такая замена допустима лишь в том случае, если представлены однозначные обоснования невозможности повышения чувствительности аналитической методики определения содержания исходного соединения и отсутствия возможности точного измерения концентрации исходного соединения при однократном приеме лекарственного препарата, даже в случае использования сверхтерапевтических доз (см. подраздел 2.6). Учитывая современные возможности биоаналитических методов, невозможность точного и правильного измерения концентрации исходного соединения является редкостью. Замена фармакокинетических данных по исходному соединению данными о его метаболите допустима лишь в исключительных случаях. При использовании для оценки биоэквивалентности по данным о метаболите необходимо представить в регистрационном досье все имеющиеся сведения, подтверждающие, что экспозиция метаболита (выраженная в виде *AUC*) отражает экспозицию исходного соединения и что в терапевтических дозах образование метаболита не является насыщаемым процессом.

2.5.3 Энантиомеры

Как правило, допускается использовать нестереоспецифичные биоаналитические методы. Однако требуется измерять концентрацию каждого энантиомера при выполнении всех нижеперечисленных условий:

- энантиомеры обладают различными фармакокинетическими свойствами;
- фармакодинамические свойства энантиомеров существенно различаются;
- отношение экспозиции энантиомеров (выраженной в виде *AUC*) меняется при изменении абсорбции.

Также требуется измерение концентрации каждого энантиомера, если вышеперечисленная информация отсутствует. Если только один из энантиомеров обладает фармакологической активностью (фармакологическая активность второго энантиомера низкая или полностью отсутствует), то достаточно подтвердить биоэквивалентность только по фармакологически активному энантиомеру.

2.5.4 Использование мочи в качестве биологического материала

Если достоверно определить профиль «концентрация в плазме—время» исходного соединения невозможно, то для определения величины экспозиции в качестве замены концентрации в плазме допустимо использование данных об экскреции вещества с мочой. В этом случае необходимо привести четкое обоснование использования мочи в качестве биологического материала при определении максимальной экспозиции. Если удается получить достоверные сведения о C_{max} в плазме, то для оценки биоэквивалентности эти данные необходимо представить наряду с величиной экспозиции, полученной при использовании мочи. При использовании мочи в качестве биологического материала заявитель обязан представить все имеющиеся сведения, подтверждающие, что экскреция с мочой отражает экспозицию в плазме.

2.5.5 Эндогенные вещества

В случаях исследований эндогенных действующих веществ расчет фармакокинетических параметров необходимо осуществлять с поправкой на их фоновое содержание, чтобы рассчитанные фармакокинетические параметры касались прироста концентраций, полученного в результате приема препарата. Для надежного достоверного измерения прироста концентрации исследуемого вещества от фоновой концентрации, обусловленного приемом препарата, допустимо применение сверхтерапевтических доз при условии их приемлемой переносимости. Если разница в экспозиции после приема различных доз эндогенного вещества ранее не была показана, ее необходимо определить либо в пилотном исследовании, либо в рамках одного из этапов основного исследования биоэквивалентности с использованием различных доз референтного лекарственного препарата с целью подтверждения пригодности дозы,

выбранной для исследования биоэквивалентности, обеспечить выявление возможных различий между сравниваемыми лекарственными препаратами.

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*. В отдельных случаях, 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 особенно тщательно оценивать приемлемость длительности отмывочного периода.

2.6 Исследуемые дозировки

Если на государственную регистрацию заявляется несколько дозировок лекарственного препарата, то в зависимости от пропорциональности состава между различными дозировками и другими свойствами лекарственного препарата, описанными далее, исследование биоэквивалентности достаточно провести в отношении одной или двух из них. Выбор дозировки(ок) для исследования зависит от линейности фармакокинетики действующего вещества.

Если фармакокинетика нелинейна (увеличение *AUC* непропорционально принимаемой дозе), пригодность различных дозировок для определения потенциальных различий между сравниваемыми лекарственными препаратами может отличаться. В рамках настоящего стандарта фармакокинетика считается линейной, если разница между скорректированными по дозе средними *AUC* для исследуемой дозировки (дозировки, используемой в исследовании биоэквивалентности) и дозировки(ок) в отношении которой(ых) проведение исследования биоэквивалентности не планируется, не превышает 25 %. Для оценки линейности следует изучить и критически оценить всю доступную научную литературу на предмет пропорциональности дозы. Линейность подтверждается, если различия между скорректированными по дозе *AUC* находятся в пределах 5 %.

Если биоэквивалентность для дозировки(ок), обладающей наибольшей чувствительностью в отношении установления различий между сравниваемыми препаратами, подтверждена, то проведение исследований биоэквивалентности *in vivo* с другими дозировками не требуется.

2.6.1 Общие критерии биовейвера для различных дозировок лекарственного препарата

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

а) производственный процесс лекарственных препаратов с различными дозировками должен быть одинаковым;

б) качественный состав лекарственного препарата с различными дозировками должен совпадать (данное требование не касается красителей и ароматизаторов),

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 требование в) все еще считается выполненным, если в отношении исследуемой дозировки и дозировок, для которых не предполагается проведение исследования биоэквивалентности, соблюдаются требования 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) изменяется в зависимости от содержания действующего вещества; количественное содержание остальных вспомогательных веществ ядра или содержимого капсулы для рассматриваемых дозировок остается неизменным;

г) данные теста сравнительной кинетики растворения должны подтверждать отсутствие необходимости в проведении дополнительного исследования биоэквивалентности *in vivo*.

2.6.2 Линейная фармакокинетика

Если описанные выше требования а)—г) выполняются, достаточно проведения исследования биоэквивалентности в отношении одной дозировки.

Обычно исследование биоэквивалентности проводят для наибольшей дозировки. Для лекарственных препаратов с линейной фармакокинетикой при условии высокой растворимости фармацевтической субстанции (см. приложение 3) 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 аналитической методики не позволяет достоверно измерить концентрацию действующего вещества при приеме наибольшей дозировки лекарственного препарата, 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.

2.6.3 Нелинейная фармакокинетика

Для лекарственных препаратов с нелинейной фармакокинетикой, когда в терапевтическом диапазоне степень увеличения *AUC* непропорционально больше увеличения принимаемой дозы, исследование биоэквивалентности обычно проводят с использованием наибольшей дозировки лекарственного препарата. Как и в случае с лекарственными препаратами с линейной фармакокинетикой, использование меньшей дозировки может быть обосновано безопасностью субъектов и переносимостью препаратов, когда применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо. В случае низкой чувствительности аналитической методики для лекарственных препаратов с нелинейной фармакокинетикой допускается аналогично лекарственным препаратам с линейной фармакокинетикой применение более высоких доз.

Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов, у которых увеличение *AUC* непропорционально меньше увеличения дозы в терапевтическом диапазоне, в большинстве случаев требуется проводить для наибольшей и 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 требования для биовейверов согласно а)—г), описанным выше, и сравниваемые препараты не содержат вспомогательных веществ, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта или белки-переносчики, достаточно проведения исследования биоэквивалентности с наименьшей дозировкой или дозировкой, фармакокинетика которой находится в линейном диапазоне. Выбор других дозировок может быть обоснован низкой чувствительностью аналитической методики, когда проведение исследования с наименьшей дозировкой невозможно либо когда применение наибольшей дозировки у здоровых добровольцев неприемлемо с позиций безопасности или переносимости.

2.6.4 Исследование крайних вариантов (брекетинг)

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 таком случае допустимо проведение двух исследований биоэквивалентности, если выбранные для исследования дозировки представляют собой крайние значения, например с максимальным и минимальным содержанием действующего вещества или наиболее существенно отличающиеся по составу (когда отличия по составу других дозировок укладываются в эту разность).

Если исследование биоэквивалентности предполагает проведение исследований при приеме препаратов в двух дозировках натощак и после приема пищи (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 (биовейвер) 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.

2.6.5 Комбинированные лекарственные препараты

В отношении всех комбинированных лекарственных препаратов должны быть выполнены требования пропорциональности состава, описанные выше. При расчете количественного содержания каждого действующего вещества в фиксированной комбинации остальные действующие вещества должны быть рассмотрены в качестве вспомогательных. Каждый слой двухслойных таблеток может рассматриваться независимо.

2.7 Методология биоаналитической части исследования

Биоаналитическая часть исследований биоэквивалентности должна быть проведена в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP), применяемыми в области обращения лекарственных средств.

Для получения достоверных результатов исследований и их удовлетворительной интерпретации необходимо провести всестороннюю оценку используемых биоаналитических методик, их полную валидацию и документально оформить. В каждом аналитическом цикле в рамках исследования необходимо подтвердить пригодность методики с использованием контрольных образцов.

Основными характеристиками биоаналитической методики для обеспечения приемлемости и достоверности полученных аналитических данных являются селективность, нижний предел количественного определения, функция отклика (форма градуировочной кривой), правильность, прецизионность и стабильность (устойчивость).

Поскольку поддающаяся обнаружению концентрация анализируемого вещества до приема лекарственного препарата должна составлять 5 % от C_{max} и менее, нижний предел количественного определения методики должен обеспечивать определение концентрации ≤ 5 % от C_{max} (см. в 2.8.5).

В протоколе исследования необходимо заранее предусмотреть возможность проведения повторного анализа исследуемых образцов. Как правило, 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 препаратах.

2.8 Оценка результатов

Поправку на различия в количественном определении между сериями исследуемого и референтного лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности для фармакокинетических параметров вводить, как правило, не допускается. Однако в исключительных случаях, когда различия между сериями референтного препарата и исследуемого препарата не превышают 5 % (см. подраздел 2.2), такая поправка допустима. Поправку, наряду с результатами количественного определения действующего вещества в исследуемом препарате и референтного препарата, необходимо отразить в документации исследования.

2.8.1 Отбор субъектов для анализа результатов

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 референтному препарату, или субъекты, участвовавшие в параллельном исследовании, у которых отсутствуют данные единственного этапа, не должны включаться в анализ.

Обработку данных всех субъектов, принимавших лекарственный препарат, необходимо осуществлять одинаковыми методами. В протоколе исследования не допускается предусматривать включение в анализ данных о «дублерах» добровольцев только с целью замены данных исключенных субъектов. Даже если в ходе исследования не было выбываний из исследования, необходимо предусмотреть включение в анализ всех субъектов, принявших препарат. Таким образом, включать дублеров, проходящих процедуры исследования биоэквивалентности отдельно от основной выборки, не допускается.

В исследовании с более чем двумя группами сравнения (например, трехпериодное исследование с двумя референтными лекарственными препаратами или четырехпериодное 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.

2.8.2 Критерии исключения субъектов из анализа результатов

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

Любая причина может являться критерием исключения субъектов, 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 12 субъектов следует избегать исключения последних из исследования.

Допустимыми критериями исключения субъектов из исследования являются, например, рвота или диарея, которые способны исказить результаты измерения концентрации анализируемого вещества. В исключительных ситуациях критерием исключения также может служить одновременное применение других лекарственных препаратов.

В протоколе исследования необходимо заранее описать допустимые критерии исключения субъектов из анализа результатов. 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 и перечислить 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 данного правила являются:

а) субъекты, в плазме которых концентрация референтного лекарственного препарата не определяется или определяется лишь в незначительных количествах. Концентрации анализируемого вещества в плазме признаются очень низкими, если его *AUC* не превышает 5 % от средней геометрической *AUC* референтного лекарственного препарата (рассчитанной без учета данных субъекта с выбросами). Исключение данных по этой причине допустимо лишь в единичных случаях, и в целом ставит под сомнение достоверность (валидность) проведенного исследования;

б) субъекты с ненулевой исходной концентрацией анализируемого вещества, превышающей 5 % от C_{max}. Такие данные необходимо исключить из исследования биоэквивалентности (см. далее «Эффекты переноса»).

В отношении лекарственных препаратов с немедленным высвобождением вышеописанные ситуации могут возникать в случае несоблюдения субъектами режима исследования или недостаточном отмывочном периоде. Для предупреждения таких ситуаций в первом случае необходимо предусмотреть осмотр ротовой полости субъекта, чтобы удостовериться, что лекарственный препарат проглочен, во втором — предусмотреть достаточный отмывочный период. Биологические образцы субъектов, исключенных из статистического анализа, необходимо проанализировать, а их результаты представить в отчете об исследовании (см. далее «Представление данных»).

Как указано в подразделе 2.4, $AUC_{(0-t)}$ 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* 72 ч.

2.8.3 Анализируемые параметры и допустимые пределы

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

К изучаемым параметрам исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с немедленным высвобождением с определением равновесной концентрации относятся $AUC_{(0-t)}$ и $C_{max,ss}$, которые должны быть в пределах указанных интервалов.

Если 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 приводит к нежелательным реакциям,

значимых различий в t_{max} и его вариабельности между исследуемым и референтным лекарственными препаратами быть не должно.

Допустимые пределы биоэквивалентности лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует сузить (см. подраздел 2.9). Для лекарственных препаратов с высокой вариабельностью C_{max} в случае наличия соответствующего обоснования эти границы могут быть расширены (см. подраздел 2.10).

2.8.4 Статистический анализ

В качестве основного критерия биоэквивалентности используют 90 %-ные доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемых фармакокинетических параметров для исследуемого препарата и референтного препарата.Такой подход равносилен двум односторонним проверкам нулевой гипотезы об отсутствии биоэквивалентности (о небиоэквивалентности) при 5 %-ном 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 выявления различий между сравниваемыми препаратами. Полученные доверительные интервалы подвергаются обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения. Использование непараметрических методов статистического анализа не допускается.

В протоколе исследования необходимо заранее предусмотреть выбор конкретной статистической модели анализа. Статистический анализ должен принимать во внимание источники вариабельности, способные повлиять на изучаемую переменную. В такой модели дисперсионного анализа принято использовать такие факторы, как последовательность, субъект последовательности, период и лекарственный препарат. В отношении этих факторов следует использовать фиксированные, а не случайные эффекты.

2.8.5 Эффекты переноса

Не допускается использовать результаты проверки на эффект переноса для принятия каких-либо решений, влияющих на анализ (например, анализ данных, полученных только из первого периода исследования). Вероятность переноса может быть напрямую учтена при отборе образца биологической жидкости до приема лекарственного препарата во втором периоде исследования (и, если применимо, в последующих).

Если концентрация до приема лекарственного препарата превышает 5 % от C_{max}, то сведения, полученные от субъекта в данном периоде, исключаются из статистического анализа. Это значит, что в рамках двухпериодного 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.

2.8.6 Двухэтапный дизайн исследования биоэквивалентности

Исследование биоэквивалентности допускается проводить в два этапа. На первом этапе проводится исследование на начальной (первичной) группе субъектов с анализом полученных результатов. Если биоэквивалентность не подтверждается, то можно набрать дополнительную группу и объединить результаты, полученные в обеих группах для окончательного анализа. Если выбран такой подход, то нужно принять определенные меры, чтобы сохранить неизменной вероятность ошибки первого рода для всего исследования, при этом статистические критерии остановки исследования необходимо четко определить до его начала. Анализ данных, полученных в ходе первого этапа, можно рассматривать как промежуточный, и оба анализа необходимо проводить по скорректированным уровням значимости. Для доверительных интервалов следует использовать скорректированную вероятность, равную не менее 90 %. Например, использование 94,12 %-ных доверительных интервалов для обоих анализов на первом этапе и для объединенных данных первого и второго этапов будет приемлемым, однако существует множество других вариантов, и выбор, какой уровень значимости (α) использовать для промежуточного анализа, является прерогативой спонсора исследования. В протоколе необходимо заранее описать двухэтапный дизайн исследования наряду со скорректированным уровнем значимости.

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

2.8.7 Представление данных

Для каждого из сравниваемых лекарственных препаратов в отчетной документации необходимо представить все значения индивидуальных концентраций и фармакокинетических параметров наря-

ду с данными описательной статистики, включая геометрическое среднее, медиану, арифметическое среднее, стандартное отклонение, коэффициент вариации, максимальные и минимальные значения. Индивидуальные кривые «концентрация—время» следует представить 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 %-ные 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 следует 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.

Биоаналитическую методику необходимо оценить и оформить документально до начала исследования биоэквивалентности (валидационный отчет до начала исследования). Необходимо представить биоаналитический отчет в составе итогового отчета исследования биоэквивалентности. Он должен включать краткое описание использованной биоаналитической методики, результаты по всем градуировочным растворам (стандартам) и контрольным образцам. Необходимо представить достаточное количество хроматограмм или других исходных данных, охватывающих весь диапазон концентраций для всех градуировочных растворов (стандартов) и контрольных образцов, а также испытуемых (активных) образцов (все хроматограммы и другие первичные данные не менее чем от 20 % субъектов с соответствующими контрольными образцами и градуировочными растворами/стандартами циклов, относящихся к указанным субъектам.

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, проведенные как описано в 2.1. Наличие исследований, подтверждающих биоэквивалентность, не является поводом не рассматривать исследования, в которых она не подтверждена. Следует тщательно проанализировать все результаты и обосновать вывод о наличии биоэквивалентности. В качестве альтернативы в дополнение к индивидуальным исследованиям, по возможности, допускается проведение обобщенного анализа всех исследований. Недопустимо обобщать исследования, не подтверждающие наличие биоэквивалентности, не включая исследования, подтверждающие ее наличие.

2.9 Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном

Допустимый интервал для *AUC* лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует сузить до 90,00 % — 111,11 %. Поскольку C_{max} занимает особое место с точки зрения эффективности, безопасности и мониторинга концентрации анализируемого вещества, допустимый интервал для данного параметра также следует сузить до 90,00 % — 111,11 %. Привести исчерпывающее определение лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном невозможно, поэтому решение об отнесении действующего вещества к этой группе следует принимать на индивидуальной основе исходя из клинических особенностей действия и применения лекарственного препарата.

2.10 Лекарственные препараты с высокой вариабельностью

Если внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетического параметра превышает 30 %, такие лекарственные препараты признаются высоковариабельными. Если предполагается, что лекарственный препарат может обладать высокой вариабельностью по скорости и (или) степени абсорбции, рекомендуется проводить исследования с повторным (репликативным) перекрестным дизайном.

Оценка C_{max} высоковариабельных лекарственных препаратов, большее различие в C_{max} считается клинически незначимым (подтвержденное строгим клиническим обоснованием может осуществлять-

ся с применением расширенных интервалов. В этом случае критерий приемлемости для C_{max} может быть расширен до 69,84 % — 143,19 %. В целях расширения критерия приемлемости дизайн исследования биоэквивалентности должен быть повторным (с использованием реплик), и в нем необходимо подтвердить, что вариабельность C_{max} референтного лекарственного препарата в исследовании действительно превышает 30 %. Следует показать, что вычисленная внутрииндивидуальная вариабельность достоверна, а не обусловлена выбросами. Возможность расширения допустимого интервала необходимо заранее предусмотреть в протоколе исследования.

Определение степени расширения интервала основано на внутрииндивидуальной вариабельности, полученной по результатам исследования биоэквивалентности с использованием взвешенной средней по следующей формуле: $[U, L] = e^{[\pm k\, S_{WR}]}$, где U — верхняя граница интервала приемлемости, L — нижняя граница интервала приемлемости, k ~ регуляторная константа, принятая за 0,760, и S_{WR} — внутрииндивидуальное стандартное отклонение логарифмически преобразованных значений C_{max} лекарственного референтного препарата.

В приведенной таблице представлены примеры влияния различной степени вариабельности фармакокинетических параметров лекарственного препарата влияния на границы интервалов признания биоэквивалентности, рассчитанные по описанной методологии.

Внутрииндивидуальный *CV* (%)*	Нижняя граница	Верхняя граница
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
≥ 50	69,84	143,19
* $CV\,(\%) = 100\sqrt{e^{S^2_{WR}} - 1}$.		

Отношение геометрических средних фармакокинетических параметров должно находиться в пределах 80,00 % — 125,00 %.

Расширение приемлемых границ биодоступности на основании внутрииндивидуальной вариабельности не распространяется на *AUC*, границы которой вне зависимости от вариабельности должны быть ограничены интервалом 80,00 % — 125,00 %.

При повторном дизайне используют 3- или 4-этапную перекрестную схему исследования.

3 Тест сравнительной кинетики растворения *in vitro*

Описание теста сравнительной кинетики растворения (далее — ТКСР) кратко представлено в приложении 1, включая основные требования по использованию фактора подобия сходимости, f_2-критерий.

3.1 Тест сравнительной кинетики растворения как дополнение исследования биоэквивалентности

Для серии исследуемого препарата и референтного препарата, 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 среде, подлежащей использованию в выпускающих испытаниях лекарственного препарата [среда для контроля качества, включаемая в спецификацию (нормативную документацию по контролю качества лекарственного препарата)]. Исследование некоторых лекарственных форм, например таблеток, диспергирующихся в полости рта, проводят в различных условиях. Отчет о результатах исследования следует представлять в виде профилей доли растворенного количества во времени с указанием средних значений и обобщающих статистик.

В отсутствие иных обоснований спецификации (нормативного документа по контролю качества лекарственного препарата) для контроля качества по показателю «Растворение» исследуемого лекарственного препарата следует составлять на основании профиля растворения серии исследуемого лекарственного препарата, подтвердившего биоэквивалентность референтному лекарственному препарату (см. приложение 1).

Если результаты ТСКР, проведенного с различными сериями, не подтверждают ранее доказанную в исследованиях *in vivo* биоэквивалентность, то опираются на результаты исследований *in vivo*. Однако необходимо изучить и объяснить причины такого расхождения.

3.2 Тест сравнительной кинетики растворения в целях биовейвера исследования биоэквивалентности для дополнительных дозировок

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

При значениях pH, при которых ни для одной из дозировок не удается достичь полного растворения, условия проведения ТСКР между дозировками могут различаться. Однако для подтверждения того, что это обусловлено свойствами действующего вещества, а не лекарственной формы, необходимо провести сравнение с соответствующей дозировкой референтного лекарственного препарата. Кроме того, допускается подтвердить сопоставимость профилей для одинаковых доз (например, между двумя таблетками с дозировкой 5 мг и одной таблеткой с дозировкой 10 мг).

4 Отчет об исследовании

4.1 Отчет об исследовании биоэквивалентности

Отчет об исследовании биоэквивалентности должен содержать все необходимые сведения о протоколе исследования, проведении исследования и его анализе. Отчет должен быть составлен в соответствии с руководством ICH E3 по составлению отчета о клиническом исследовании и подписан исследователем.

В отчете необходимо указать фамилии и имена ответственных исследователей, их место работы, место и длительность проведения исследования, сертификаты или заключения, составленные по результатам аудита (при наличии).

Отчет должен содержать подтверждение того, что выбор референтного лекарственного препарата соответствует установленным требованиям. В частности, необходимо указать его торговое наименование, дозировку, лекарственную форму, номер серии, производителя, срок годности и страну, в которой был приобретен референтный лекарственный препарат.

В отчете необходимо указать наименование, состав, размер и номер серии, дату производства и, по возможности, дату истечения срока годности исследуемого лекарственного препарата.

Сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов, использованных в исследовании, прикладываются к отчету в виде приложения.

Сведения о концентрациях, фармакокинетических параметрах и результатах статистического анализа необходимо представить в объеме, предусмотренном в 2.8.7.

4.2 Другие данные, представляемые в регистрационном досье

В досье вкладывают подписанный официальный документ, подтверждающий, что количественный состав и технология производства исследуемого препарата, использованного в исследовании биоэквивалентности, и препарата, выпускаемого в обращение, не отличаются. Также необходимо приложить результаты сравнительного теста растворения (см. подраздел 3.2).

Необходимо представить отчет о валидации биоаналитической методики и необходимо включить в модуль 5 регистрационного досье лекарственного препарата.

Необходимо подготовиться для представления по запросу данных (например, в виде электронного текстового файла с данными, разделенными запятыми или пробелами, или файла в формате Excel, или в ином формате по согласованию с регуляторным органом), достаточных для воспроизведения фармакокинетического и статистического анализа, включая данные о времени отбора образцов, концентрации лекарственного препарата, значениях фармакокинетических параметров каждого субъекта в каждом периоде и схеме рандомизации.

5 Объем исследований при внесении изменений в регистрационное досье

При изменении ранее одобренного состава или технологии производства, которые могут повлиять на биодоступность, проводят исследования биоэквивалентности *in vivo*, если не представлено иных обоснований. Всякое представленное обоснование должно быть основано на общих принципах, в частности, указанных в приложении 3, или при установлении приемлемой (уровня А) *in vitro — in vivo* корреляции (IVIVC).

Если биодоступность измененного лекарственного препарата ранее изучена и установлена приемлемая (уровня А) корреляция между фармакокинетическими параметрами *in vivo* и кинетикой растворения *in vitro*, при сопоставимости профиля растворения *in vitro* между измененным лекарственным препаратом и ранее одобренным в тех же условиях испытания, которые использовались для установления корреляции, исследование биоэквивалентности проводить не требуется (см. приложение 1).

При внесении изменений в регистрационные досье лекарственных препаратов, которые не являются воспроизведенными лекарственными препаратами (например, оригинальные, новые комбинации, хорошо изученное применение), для проведения исследования биоэквивалентности и ТСКР в качестве референтного лекарственного препарата служит ранее одобренный лекарственный препарат с прежним составом, местом производства, упаковкой и т. п.

При внесении изменений в досье воспроизведенного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности в качестве препарата сравнения (компаратора, контроля) используется имеющаяся на рынке серия референтного лекарственного препарата. Если лекарственный препарат отсутствует на рынке, то сравнение допускается осуществлять с ранее одобренным составом (исследуемого воспроизведенного лекарственного препарата) с представлением соответствующего обоснования.

6 Термины и определения

фармацевтическая эквивалентность: Лекарственные препараты считаются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество действующих(его) веществ(а) в одинаковой лекарственной форме, соответствующие одинаковым пли 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 пли дозировкой.

Фармакокинетические параметры:

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

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

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

$AUC_{(0,\tau)}$ — равновесная *AUC* в интервале между очередным применением препарата;

$AUC_{(0\text{-}72\ ч)}$ — 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 max.ss * 1;

остаточная площадь: предполагаемая площадь $(AUC_{(0\text{-}\infty)} - AUC_{(0\text{-}t)})/AUC_{(0\text{-}\infty)}$;

R_{max}: максимальная скорость выведения с мочой m a· г;

t_{max}: время достижения C_{max};

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

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

Приложение 1
(обязательное)

Тест сравнительной кинетики растворения и сопоставимость профилей растворения

1.1 Общие аспекты теста сравнительной кинетики растворения во взаимосвязи с биоэквивалентностью

При разработке состава лекарственного препарата тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) служит инструментом установления биофармацевтических свойств лекарственного препарата, то есть свойств, способных повлиять на биодоступность. По завершении разработки состава лекарственного препарата и производственного процесса ТСКР используется для контроля качества масштабирования и промышленных серий, чтобы обеспечить как постоянство качества серий, так и сопоставимость профилей растворения с сериями, использованными в опорных клинических исследованиях. Кроме того, в отдельных случаях ТСКР может служить заменой исследованиям биоэквивалентности.

ТСКР может использоваться для различных целей:

а) при экспертизе качества лекарственного препарата:

- для получения характеристик серии, использованной в исследованиях биодоступности (биоэквивалентности) и опорных клинических исследованиях, чтобы обосновать спецификации (нормативный документ по контролю качества),
- как инструмент контроля качества серий лекарственных средств в целях подтверждения постоянства производства,
- для получения характеристик референтного лекарственного препарата, использованного в исследованиях биодоступности (биоэквивалентности) и опорных клинических исследованиях;

б) как замена исследований биоэквивалентности:

- чтобы подтвердить (в определенных случаях) аналогичность различных составов исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата [биовейверы, например, при внесении изменений, изменении состава в ходе разработки лекарственного препарата и воспроизведенные лекарственные препараты (см. раздел 3 и приложение 3)],
- чтобы установить постоянство качества серий лекарственных препаратов (исследуемого и референтного лекарственного препарата), на которых будет основан выбор соответствующих серий для использования в исследованиях *in vivo*.

Аналитические методики испытаний необходимо разработать применительно к каждому лекарственному препарату на основании общих и (или) частных фармакопейных требований. В случае невозможности выполнения указанных требований и (или) если они не отражают процесс растворения и всасывания *in vivo* (биорелевантность), допустимо использовать альтернативные методики, при условии наличия у них достаточной дискриминационной способности, то есть способности выявлять разницу между сериями с приемлемой и неприемлемой биодоступностью лекарственного препарата в условиях *in vivo*. Необходимо всегда учитывать актуальные сведения, включая взаимодействие характеристик лекарственного препарата, основанных на биофармацевтической системе классификации, и вид лекарственной формы.

Для обеспечения получения полноценных профилей растворения интервалы между отбором проб должны быть достаточно частыми (не реже чем через каждые 15 мин). В период максимального изменения профиля растворения отбор проб рекомендуется осуществлять еще чаще. Для построения приемлемого профиля растворения быстро растворяющихся лекарственных препаратов, полное растворение которых укладывается в 30 мин, отбор проб необходимо осуществлять каждые 5 или 10 мин.

Если действующее вещество является хорошо растворимым, допускается предположение, что проблемы с биодоступностью не возникнут, если в дополнение к этому лекарственная форма быстро растворяется при физиологических значениях pH, а вспомогательные вещества не влияют на биодоступность. Напротив, если действующее вещество ограниченно растворимо или малорастворимо, фактором, лимитирующим скорость всасывания, может стать растворение лекарственной формы. Аналогичная ситуация возникает, если вспомогательные вещества влияют на высвобождение и последующее растворение действующего вещества. В таких случаях необходимо проводить ТСКР в различных условиях с соответствующей схемой отбора проб.

1.2 Сопоставимость профилей растворения

Результаты ТСКР и основанные на них выводы (например, в обоснование биовейвера) признаются правильными, если построение профиля растворения основывалось на достаточном количестве временных точек.

В дополнение к требованиям, изложенным в разделе 1.1, в отношении лекарственных форм с немедленным высвобождением следует провести сравнение во временной точке «15 мин», чтобы выяснить, произошло ли полное растворение лекарственной формы до выхода из желудка.

Если в течение 15 мин растворилось более 85 % действующего вещества (от номинального количества), профили растворения признаются сопоставимыми без дальнейшей математической обработки данных.

Если 85 % действующего вещества растворилось в течение 30, а не 15 мин, то необходимо использовать при отборе проб три временные точки: до истечения 15 мин, на 15-й мин и в точке, когда степень высвобождения составляет около 85 %.

Сопоставимость профилей растворения может быть определена с использованием фактора f_2 по следующей формуле:

$$f_2 = 50 \cdot \log\left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{n}\left[\overline{Q_R}(t) - \overline{Q_T}(t)\right]^2}{n}}}\right],$$

где f_2 — фактор подобия (сходимости);

n — количество временных точек;

$\overline{Q_R}(t)$ — среднее значение степени высвобождения (в процентах) действующего вещества в точке t [после начала исследования] из референтного лекарственного препарата;

$\overline{Q_T}(t)$ — среднее значение степени высвобождения (в процентах) действующего вещества в точке t [после начала исследования] из исследуемого лекарственного препарата.

При использовании данной формулы необходимо определить степень высвобождения действующего вещества из исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата.

Оценка фактора подобия (сходимости) основана на следующих условиях:

а) минимальное количество временных точек — 3 (не считая нулевой точки отбора);

б) для обоих сравниваемых лекарственных препаратов выбираются одинаковые временные точки;

в) для каждой временной точки необходимо минимум 12 значений степени высвобождения действующего вещества для обоих лекарственных препаратов;

г) для каждого из составов допускается не более одного случая превышения среднего значения степени высвобождения 85 %;

д) относительное стандартное отклонение (коэффициент вариации) для степени высвобождения действующего вещества в первой временной точке любого из лекарственных препаратов не должно превышать 20 %, а во всех последующих — не более 10 %.

Критерий приемлемости для фактора подобия f_2 составляет от 50 до 100, что подтверждает сопоставимость профилей растворения.

В случае несоответствия критерию приемлемости по f_2 профили растворения можно сравнивать, используя альтернативные методы (например, расчет фактора различия f_1, функцию распределения Вейбулла или сравнение степеней высвобождения в разных временных точках, например по t-критерию Стьюдента).

Методы, альтернативные расчету по f_2, считаются приемлемыми, если они статистически корректные, а их использование достаточно обоснованое.

Необходимо заранее определить и обосновать пределы приемлемости критерия сопоставимости, но при этом они не должны превышать 10 %. Кроме того, вариабельность растворения между данными исследуемого и референтного лекарственного препарата также должна быть сопоставимой, однако более низкая вариабельность для исследуемого лекарственного препарата является приемлемой.

Необходимо представить обоснование, что статистическое программное обеспечение прошло валидацию.

Необходимо дать подробное описание и объяснение всем действиям, предпринятым в ходе исследования, с представлением соответствующих обобщающих таблиц.

Приложение 2
(справочное)

Общие требования к исследованию биоэквивалентности различных лекарственных форм

В приложении в дополнение к рекомендациям стандарта, касающихся исследования биоэквивалентности лекарственных форм с немедленным высвобождением действующего вещества, приведены общие рекомендации по исследованию различных лекарственных форм и отдельных видов лекарственных форм с немедленным высвобождением действующего вещества.

Если исследуемый лекарственный препарат содержит другую соль, сложный эфир, стереоизомер или их смесь, другое комплексное соединение или производное действующего вещества по сравнению с референтным лекарственным препаратом, то биоэквивалентность необходимо подтвердить с помощью исследований биоэквивалентности *in vivo*. Однако если действующее вещество исследуемого лекарственного препарата идентично действующему веществу референтного лекарственного препарата (или содержит соли со схожими свойствами согласно критериям раздела 3 приложения 3), то в некоторых случаях, описанных ниже и в приложении 3, проведение исследований биоэквивалентности *in vivo* не требуется.

2.1 Лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением действующего вещества системного действия

В отсутствие выполнения условий для биовейвера (см. приложение 3) в отношении таких лекарственных форм, как таблетки, капсулы и суспензии для приема внутрь, необходимо проводить исследования биоэквивалентности. В отношении таблеток, диспергирующихся в полости рта, и растворов для приема внутрь применяются специальные описанные ниже рекомендации.

2.2 Таблетки, диспергирующиеся в полости рта

Таблетки, диспергирующиеся в полости рта (далее — ТДП), предназначены для быстрого растворения во рту. Если действующее вещество также растворяется в слюне и способно всасываться через слизистую оболочку ротовой полости, то время приема лекарственного препарата и его контакта со слизистой оболочкой является важным фактором. После проглатывания высвободившегося действующего вещества из ТДП, покрытых оболочкой, в зависимости от состава лекарственного препарата, всасывание также происходит и в желудочно-кишечном тракте. Если можно подтвердить, что действующее вещество не всасывается из полости рта, а требует проглатывания для абсорбции из желудочно-кишечного тракта, то лекарственный препарат может удовлетворять критериям биовейвера на основании биофармацевтической системы классификации (БКС) (см. приложение 3). Если это невозможно подтвердить, то необходимо проводить исследование биоэквивалентности у человека.

Если ТДП являются дополнительной (новой) лекарственной формой и (или) расширением линейки дозировок для иного состава лекарственного препарата для приема внутрь, то проводят трехпериодное исследование с целью оценить применение таблеток, диспергирующихся в полости рта, при одновременном приеме с водой или без нее. Однако если биоэквивалентность между ТДП, принятой без воды, и референтным лекарственным препаратом, запитого водой, показана в двухпериодном исследовании, то биоэквивалентность ТДП, запиваемой водой, считается доказанной.

Если ТДП по отношению к референтному лекарственному препарату, представляющему собой ТДП, является воспроизведенным или гибридным лекарственным препаратом, при планировании исследования следует придерживаться следующих требований:

а) если референтный лекарственный препарат допустимо как запивать, так и не запивать водой, то исследование биоэквивалентности должно проводиться без приема воды, поскольку это больше соответствует способу применения лекарственного препарата в реальных условиях. Это особенно важно, если действующее вещество растворяется и всасывается из полости рта. Если биоэквивалентность без приема воды подтверждена, то биоэквивалентность с одновременным приемом жидкости считается доказанной;

б) если референтный лекарственный препарат либо запивают, либо не запивают водой, то исследование биоэквивалентности проводится в соответствующих условиях (со стандартным двухпериодным перекрестным дизайном);

в) если референтный лекарственный препарат либо запивают, либо не запивают водой, а исследуемый лекарственный препарат предназначен для обоих способов приема, то сравнение проводят, запивая и не запивая исследуемый лекарственный препарат водой, при этом лекарственный препарат применяется в соответствии с рекомендованным способом (трехпериодное исследование в 3 группах в 6 последовательностях).

В исследованиях по изучению ТДП, если последняя не запивается водой, рекомендуется непосредственно перед приемом лекарственного препарата смочить слизистую оболочку полости рта 20 мл воды. Прием жидкости в течение 1 ч после приема лекарственного препарата запрещен.

Исследование биоэквивалентности в отношении пленок, диспергирующихся в полости рта, пленок или защечных таблеток, таблеток подъязычных и таблеток жевательных проводится по аналогии с ТДП. Исследование

биоэквивалентности необходимо проводить в соответствии с рекомендуемым способом применения исследуемого лекарственного препарата.

2.3 Растворы для приема внутрь

Если исследуемый лекарственный препарат представляет собой водный раствор для приема внутрь и содержит ту же концентрацию действующего вещества, что и зарегистрированный раствор, то проведение исследований биоэквивалентности не требуется. Однако если вспомогательные вещества способны повлиять на моторику желудочно-кишечного тракта (например, сорбитол, маннитол и т. д.), абсорбцию (например, поверхностно активные вещества или соединения, влияющие на белки-переносчики), процесс растворения и всасывания (например, сорастворители) или стабильность действующего вещества *in vivo* и если различия между содержанием вспомогательных веществ должным образом не обоснованы прочими данными, то проводится исследование биоэквивалентности. Требования к вспомогательным веществам растворов для приема внутрь аналогичны условиям биовейвера (см. приложение 3).

Если биоэквивалентность исследуемого лекарственного препарата, являющегося раствором для приема внутрь, должна быть подтверждена по отношению к другому лекарственному препарату с немедленным высвобождением, то необходимо провести исследование биоэквивалентности.

2.4 Комбинированные лекарственные препараты

Требования по проведению исследования комбинированных лекарственных препаратов установлены другими документами. Условия биовейвера в отношении комбинированных лекарственных препаратов изложены в части V приложения 3.

2.5 Лекарственные формы с немедленным высвобождением действующего вещества системного действия, не предназначенные для приема внутрь

Настоящий подраздел, в частности, касается ректальных лекарственных форм. В отношении них, как правило, проводятся исследования биоэквивалентности. Если лекарственный препарат представляет собой раствор, который содержит действующее вещество в той же концентрации, что и зарегистрированный лекарственный препарат с тем же качественным и схожим количественным содержанием вспомогательных веществ, возможен биовейвер (при этом могут применяться требования, аналогичные для растворов для приема внутрь).

Положения данного подраздела не относятся к лекарственным препаратам для ингаляций, применяемым для лечения бронхиальной астмы и хронических обструктивных болезней легких, а также к гормональным спреям для назального применения.

2.6 Растворы для парентерального введения

Если исследуемый лекарственный препарат является водным раствором для внутривенного введения и содержит то же действующее вещество, что и зарегистрированный лекарственный препарат, то проведение исследования биоэквивалентности, как правило, не требуется. Однако если одно из вспомогательных веществ способно взаимодействовать с действующим веществом (например, с образованием комплексов) или другим образом влиять на его распределение, метаболизм и выведение, требуется проведение исследования биоэквивалентности. Его можно избежать, если сравниваемые лекарственные препараты содержат примерно одинаковое количество вспомогательных веществ и должным образом доказано, что имеющиеся различия в их содержании не влияют на фармакокинетику действующего вещества.

При других парентеральных путях введения, например, внутримышечном и подкожном, если исследуемый лекарственный препарат имеет одинаковый тип растворителя (например, водная или масляная среда), содержит то же действующее вещество в той же концентрации и те же вспомогательные вещества в схожих количествах, что и зарегистрированный лекарственный препарат, то проведение исследований биоэквивалентности не требуется. Более того, проведение исследования биоэквивалентности водных растворов с примерно одинаковым содержанием вспомогательных веществ не требуется, если последние не влияют на вязкость.

2.7 Липосомальные, мицеллярные и эмульсионные лекарственные формы для внутривенного введения

Липосомальные лекарственные формы: фармакокинетические особенности липосомальных препаратов для внутривенного введения требуют особых подходов подтверждения биоэквивалентности, которые не приводятся в настоящем стандарте.

Эмульсии: эмульсии, как правило, не подлежат процедуре биовейвера.

Однако при соблюдении нижеперечисленных условий процедура биовейвера возможна:

а) лекарственная форма не предназначена для контролируемого высвобождения и (или) контролируемого распределения (векторной доставки);

б) способ и скорость введения совпадают с таковыми для зарегистрированного лекарственного препарата.

В таких случаях качественный и количественный состав лекарственного препарата не должен отличаться от зарегистрированного; необходимо представить обоснованные данные, подтверждающие высокую схожесть физико-химических свойств, включая фракционный состав дисперсной липидной фазы и другие значимые характеристики эмульсии, в том числе поверхностные свойства (например, ζ-потенциал и реологические свойства).

Лекарственные препараты липидов для внутривенного парентерального питания: если в отношении этих лекарственных препаратов представлены обоснованные данные о сопоставимости физико-химических свойств, возможна процедура биовейвера. Различия в составе могут быть обоснованы свойствами и показаниями к применению таких лекарственных форм.

Мицеллообразующие препараты: мицеллярные растворы для внутривенного введения могут рассматриваться как «комплексные» растворы, поэтому они не подпадают под биовейвер.

Однако при соблюдении нижеперечисленных условий биовейвер возможен:

а) при разведении лекарственного препарата в соответствии с рекомендациями по его способу применения происходит быстрый распад мицелл, а лекарственная форма не предназначена для контролируемого высвобождения или распределения;

б) способ и скорость введения совпадают с зарегистрированным лекарственным препаратом;

в) вспомогательные вещества не влияют на распределение, метаболизм и выведение действующего вещества.

В таких случаях качественный и количественный состав мицеллярного раствора непосредственно перед введением не должен отличаться от зарегистрированного лекарственного препарата; необходимо представить обоснованные данные, подтверждающие схожесть физико-химических свойств. Например, критическая концентрация мицеллообразования, способность лекарственной формы к солюбилизации (например, максимальная добавочная концентрация (Maximum Additive Concentration)), свободная и связанная фракция действующего вещества и размер мицелл.

Эти правила также применимы при незначительных изменениях качественного или количественного состава лекарственного препарата, при условии того, что такие изменения не затрагивают качественный или количественный состав поверхностно-активных веществ.

2.8 Лекарственные формы с модифицированным высвобождением системного действия

2.8.1 Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь или трансдермального применения

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь или трансдермального применения требуют проведения исследований биоэквивалентности в соответствии с установленными требованиями.

2.8.2 Лекарственные формы с модифицированным высвобождением для внутримышечного и подкожного введения

При подтверждении биоэквивалентности в отношении суспензий или иных лекарственных форм, предназначенных для модификации высвобождения действующего вещества при его внутримышечном или подкожном введении, применяются требования к подтверждению биоэквивалентности внесосудистых лекарственных форм с модифицированным высвобождением (например, трансдермальных) в соответствии с установленными требованиями.

2.9 Лекарственные препараты местного действия, применяемые местно или наружно

Рекомендации по изучению лекарственных препаратов местного действия (при пероральном, назальном, легочном, глазном, накожном, ректальном, вагинальном и т. д. введении) установлены другими нормативными документами.

Если исследуемый лекарственный препарат, представляющий собой раствор (например, капли глазные, спрей назальный (за исключением гормональных назальных спреев) или раствор для наружного применения), не отличается по виду среды растворения (водная или масляная) и содержит ту же концентрацию того же действующего вещества, что и зарегистрированный лекарственный препарат, то подтверждать эквивалентность между ними не требуется. Незначительные различия в содержании вспомогательных веществ допустимы, если значимые фармацевтические свойства исследуемого и референтного лекарственного препарата идентичны или аналогичны. Любые качественные или количественные различия в содержании вспомогательных веществ требуют обоснования с позиций их влияния на терапевтическую эквивалентность. При отсутствии оснований способ и пути введения должны соответствовать зарегистрированному лекарственному препарату.

Если после местного применения лекарственных препаратов для местного применения в силу системной абсорбции возникает риск системных нежелательных реакций, необходимо измерить системную экспозицию. Необходимо подтвердить, что системная экспозиция исследуемого лекарственного препарата не превышает таковую лекарственного препарата сравнения, т. е. верхняя граница 90 %-ного доверительного интервала не должна превышать верхнюю границу приемлемости биоэквивалентности (125,00 %).

Ни один из лекарственных препаратов местного действия, применяемых местно или наружно, нельзя рассматривать в качестве воспроизведенного лекарственного препарата, поскольку они подпадают под определение гибридного лекарственного препарата.

2.10 Газы

Если лекарственный препарат является газом для ингаляций, исследования биоэквивалентности не требуются.

Приложение 3
(справочное)

Биовейвер, основанный на биофармацевтической системе классификации

3.1 Общие положения

Биовейвер, основанный на биофармацевтической системе классификации (БКС), направлен на уменьшение количества исследований биоэквивалентности *in vivo*, то есть он может служить заменой биоэквивалентности *in vivo*. Проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* можно избежать, если эквивалентность *in vivo* подтверждается обоснованными данными, полученными *in vitro*.

Биовейвер, основанный на БКС, ограничен лекарственными препаратами для приема внутрь в твердых лекарственных формах системного действия с немедленным высвобождением, содержащими высокорастворимые действующие вещества с предсказуемой абсорбцией у человека, при условии, что эти действующие вещества имеют широкий терапевтический диапазон (см. подраздел 2.9 стандарта). При этом он неприменим к подъязычным, защечным лекарственным формам и лекарственным формам с модифицированным высвобождением. В отношении лекарственных форм, диспергирующихся в полости рта, данный подход применим, если исключена абсорбция из полости рта.

Биовейвер, основанный на БКС, предназначен для установления биоэквивалентности между определенными исследуемыми и референтными лекарственными препаратами. Принципы концепции биовейвера могут применяться для подтверждения биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, расширений оригинальных лекарственных препаратов, при внесении изменений в досье, требующих установления биоэквивалентности, для установления биоэквивалентности между лекарственными препаратами, применявшимися в начальных фазах клинических исследований, а также лекарственными препаратами, выводимыми на рынок.

3.2 Общие требования

Биовейвер, основанный на БКС, применим к лекарственному препарату с немедленным высвобождением при условии выполнения всех следующих требований:

а) действующее вещество хорошо растворимо и подвергается полной абсорбции (I класс по БКС) (см. раздел 3);

б) с учетом специальных требований (см. подраздел 4.1) характеристики растворения *in vitro* исследуемого и референтного лекарственных препаратов определяются как очень быстрые (> 85 % в течение 15 мин) или быстрые (85 % в течение 30 мин);

в) качественный и количественный состав вспомогательных веществ, способных повлиять на биоэквивалентность, одинаковый. При этом целесообразно использовать одинаковые вспомогательные вещества в сопоставимых количествах (см. раздел 3);

г) отсутствуют риски, связанные с вероятностью принять ошибочное заключение о возможности использования процедуры биовейвера, с учетом величины терапевтического индекса и клинических показаний к применению для действующего вещества в составе лекарственного препарата.

Биовейвер, основанный на БКС, также применим к лекарственному препарату с немедленным высвобождением при условии выполнения всех следующих требований:

а) действующее вещество хорошо растворимо и подвергается ограниченной абсорбции (III класс по БКС, см. раздел 3);

б) с учетом специальных требований (см. подраздел 4.1) характеристики растворения *in vitro* исследуемого и референтного лекарственных препаратов определяются как очень быстрые (> 85 % в течение 15 мин);

в) качественный и количественный состав вспомогательных веществ, способных повлиять на биоэквивалентность, одинаковый. При этом целесообразно использовать одинаковые вспомогательные вещества в сопоставимых количествах (см. подраздел 4.2).

Следует более критично подходить к оценке выполнения условий (например, место абсорбции, возможность взаимодействия с белками-переносчиками в месте абсорбции, состав вспомогательных веществ и терапевтические риски) в отношении лекарственных препаратов III класса по БКС, чем к препаратам I класса по БКС.

3.3 Действующее вещество

В целях описания свойств действующего вещества, подпадающего под концепцию биовейвера, достаточно четких реферируемых литературных данных.

Если действующие вещества исследуемого и референтного лекарственных препаратов одинаковые, возможно применение биовейвера. Биовейвер также возможен, если исследуемый и референтный лекарственные препараты содержат различные соли при условии их принадлежности к I классу по БКС (высокая растворимость и полная абсорбция; см. подразделы 3.1 и 3.2). Если исследуемый лекарственный препарат содержит сложные

эфиры, стереоизомеры и их смеси, комплексы или производные действующего вещества референтного лекарственного препарата, биовейвер невозможен, поскольку различия могут привести к различной биодоступности, не выявляемой с помощью экспериментов, используемых в концепции биовейвера, основанного на БКС.

Действующее вещество не должно обладать узким терапевтическим диапазоном (см. пункт 2.9.1 стандарта).

3.3.1 Растворимость

Необходимо установить и проанализировать профиль pH-растворимости действующего вещества. Действующее вещество признается хорошо растворимым, если при температуре 37 ± 1 °С его максимальная однократная доза (для лекарственного препарата с немедленным высвобождением) полностью растворяется в 250 мл буферного раствора в диапазоне pH от 1 до 6,8. Для этого требуется провести исследование не менее чем с 3 буферными растворами с различными pH, находящимся в вышеуказанном диапазоне (предпочтительно при pH 1,2; 4,5 и 6,8) и, по возможности, при pKa, если pKa находится в указанном диапазоне pH. В целях однозначного определения классификационной принадлежности по растворимости могут понадобиться повторные испытания при каждом pH (например, метод встряхивания или другой подходящий). pH раствора следует определять до и после добавления действующего вещества в буфер.

3.3.2 Всасывание (проникающая способность)

При заявлении на регистрацию лекарственного препарата с применением биовейвера, основанного на БКС, рекомендуется подтвердить полную абсорбцию действующего вещества у человека. С этой целью под полным всасыванием понимают абсорбцию ≥ 85 %. Полное всасывание обычно обусловлено высокой проникающей способностью действующего вещества через кишечный барьер.

Наличие полного всасывания должно быть обосновано исследованиями у человека. В качестве обоснования допускается использовать результаты исследований:

- абсолютной биодоступности;
- материального баланса.

При использовании метода материального баланса для вычисления всосавшейся фракции необходимо удостовериться, что метаболиты, учтенные при расчете всосавшейся фракции, образовались после абсорбции. В связи с этим при расчете общей радиоактивности, экскретируемой с мочой, необходимо удостовериться, что в желудочном или кишечном соке не произошла частичная деградация или биотрансформация неизмененного действующего вещества. Реакции I фазы (например, окисление) или II фазы (например, конъюгация) метаболизма могут происходить лишь после абсорбции (не в желудочном или кишечном соке). Таким образом, основываясь на данных исследований материального баланса, всасывание признается полным, если общее содержание исходного соединения в моче и его метаболитов (прошедших I и (или) II фазы метаболизма) в моче и кале составляет ≥ 85 % от принятой дозы.

Кроме того, высокорастворимые действующие вещества с неполным всасыванием (III класс по БКС) также могут подпадать под биовейвер, если выполняются определенные требования к составу лекарственного препарата и профилю растворения *in vitro* (см. подраздел 4.2 Вспомогательные вещества). При отнесении соединений к I классу по БКС и отсутствии обоснованных доказательств в пользу их полного всасывания к ним также предъявляются более жесткие требования.

Установленная биоэквивалентность между водной и твердой лекарственными формами немедленного высвобождения некоторого соединения, принимаемого внутрь, принимается в качестве подтверждения, поскольку свидетельствует о том, что ограничение абсорбции, обусловленное свойствами лекарственной формы лекарственного препарата (с немедленным высвобождением), является незначительным. Качественные исследования проницаемости *in vitro*, в том числе с использованием стандартных образцов, также свидетельствуют в пользу результатов, полученных *in vivo*.

3.4 Лекарственный препарат

3.4.1 Проведение теста сравнительной кинетики растворения *in vitro*

При изучении свойств лекарственного препарата необходимо доказать немедленное высвобождение и сопоставимость исследуемых лекарственных препаратов, то есть подтвердить сопоставимую кинетику растворения *in vitro* между исследуемым и референтным лекарственными препаратами при физиологических значениях pH в условиях эксперимента. Однако это не позволяет установить корреляцию *in vitro/in vivo*. Кинетику растворения *in vitro* следует изучить в диапазоне pH 1,0–6,8 (не менее чем при трех значениях pH: 1,2, 4,5 и 6,8). Дополнительные исследования могут потребоваться при pH с наименьшей растворимостью действующего вещества (следует представить обоснование отсутствия необходимости таких исследований). Использование каких-либо поверхностно-активных веществ не допускается.

Исследуемый и референтный лекарственные препараты должны соответствовать требованиям, изложенным в подразделе 2.2 стандарта. В соответствии с этими требованиями рекомендуется проводить исследование в отношении более чем одной серии исследуемых лекарственных препаратов.

Сравнительные испытания растворения *in vitro* должны соответствовать фармакопейным требованиям. Необходимо представить подробное описание условий исследования и аналитических методик, включая данные по их валидации. Для статистической достоверности каждый эксперимент рекомендуется проводить с 12 пробами (образцами) лекарственного препарата. Стандартные условия исследования включают в себя:

- прибор: лопастная мешалка или корзинка;

- объем среды растворения: 900 мл или менее;
- температура среды растворения: 37 ± 1 °С;
- скорость вращения: лопастная мешалка — обычно 50 оборотов в минуту, корзинка — обычно 100 оборотов в минуту;
- схема отбора проб: например, на 10, 15, 20, 30 и 45 минутах;
- буферные растворы: pH 1,0—1,2 (обычно 0,1 М HCl или имитация желудочного сока без ферментов), 4,5 и 6,8 (или имитация кишечного сока без ферментов), pH должна регулярно контролироваться. Рекомендуется использовать фармакопейные буферные растворы;
- прочие условия: отсутствие поверхностно-активных веществ. Применение ферментов допускается в отношении желатиновых капсул или таблеток, покрытых желатиновой оболочкой.

Необходимо представить полный аналитический отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) *in vitro*, включая протокол исследования, сведения об исследуемых сериях и сериях сравнения, подробное описание экспериментальных условий, результаты валидации использованных методов, индивидуальные и средние значения, а также относительные статистические параметры.

3.4.2 Оценка результатов теста сравнительной кинетики растворения *in vitro*

Лекарственные препараты признаются очень быстрорастворимыми, если 85 % заявленного содержания действующего вещества растворяется в течение 15 мин. В этом случае профили растворения исследуемого и референтного лекарственных препаратов признаются сопоставимыми без дальнейших математических расчетов.

Если процесс растворения со степенью высвобождения 85 % от заявленного содержания действующего вещества длится более 15 мин, но не превышает 30 мин, то необходимо доказать отсутствие значимых различий (сопоставимость). В целях подтверждения сопоставимости профилей растворения исследуемого и референтного лекарственных препаратов используют критерий f_2 (см. приложение 1) или другие подходящие тесты. При этом объяснение различий в профилях растворения с клинических или терапевтических позиций нецелесообразно, поскольку испытание растворения не отражает корреляцию *in vitro*/*in vivo*.

3.4.3 Вспомогательные вещества

Несмотря на то, что влияние вспомогательных веществ, содержащихся в лекарственных формах с немедленным высвобождением, на биодоступность хорошо растворимых и полностью всасывающихся действующих веществ (то есть относящихся к I классу по БКС) считается маловероятным, его нельзя полностью исключать. В связи с этим во всех случаях (в том числе с действующим веществом I класса по БКС) в исследуемом лекарственном препарате рекомендуется использовать схожие количества тех же вспомогательных веществ, что и в референтном лекарственном препарате.

В целях исключения различного влияния на мембранные переносчики одним из условий биовейвера в отношении действующего вещества III класса по БКС является отсутствие различий по качественному и высокая сопоставимость по количественному составу вспомогательных веществ.

Как правило, с действующими веществами I или III класса по БКС необходимо использовать стандартные количества хорошо изученных вспомогательных веществ, а также проанализировать и объяснить их возможное влияние на биодоступность и (или) растворимость. Необходимо описать назначение каждого из вспомогательных веществ с обоснованием того, что количество каждого из них находится в приемлемом диапазоне. Необходимо описать все вспомогательные вещества, способные повлиять на биодоступность (например, сорбитол, маннитол, натрия лаурилсульфат и прочие поверхностно-активные вещества), с указанием их влияния на:

а) моторику желудочно-кишечного тракта;

б) подверженность взаимодействию с действующим веществом (например, комплексообразование);

в) проникающую способность действующего вещества;

г) взаимодействие с мембранными переносчиками.

Качественный и количественный состав вспомогательных веществ, доказанно способных повлиять на биоэквивалентность, исследуемого и референтного лекарственных препаратов должен быть одинаковым.

3.4.4 Комбинированные лекарственные препараты

Биовейвер, основанный на БКС, в отношении комбинированных лекарственных препаратов с немедленным высвобождением возможен, если все действующие вещества принадлежат I или III классу по БКС, а вспомогательные вещества соответствуют требованиям, изложенным в подразделе 4.2. В остальных случаях требуется проведение исследования биоэквивалентности *in vivo*.

УДК 615.038:615.012:006.354 ОКС 13.060.70

Ключевые слова: лекарственные средства, биоэквивалентность, дизайн исследования, дозировка препарата, биоаналитическая методология

Редактор *В.Н. Шмельков*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *Е.Д. Дульнева*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 23.11.2019. Подписано в печать 06.12.2019. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 3,72 Уч.-изд. л. 3,34.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,

117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru