

Көктамырға енгізуге арналған липосомалық дәрілік пррепараттардың биоэквиваленттілігін фармакокинетикалық және клиникалық зерттеу жөніндегі нұсқаулықты бекіту туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2020 жылғы 15 қыркүйектегі № 111 шешімі

2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына, 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 6-бабына сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы **шешті**:

1. Қоса беріліп отырған Көктамырға енгізуге арналған липосомалық дәрілік пррепараттардың биоэквиваленттілігін фармакокинетикалық және клиникалық зерттеу жөніндегі нұсқаулық бекітілсін.

2. Осы Шешім ресми жарияланған күнінен бастап 6 ай өткен соң күшіне енеді.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасының Төрағасы*

М. Мясникович

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2020 жылғы 15 қыркүйектегі
№ 111 шешімімен
БЕКІТІЛГЕН

Көктамырға енгізуге арналған липосомалық дәрілік пррепараттардың биоэквиваленттілігін фармакокинетикалық және клиникалық зерттеу жөніндегі НҰСҚАУЛЫҚ

I. Жалпы ережелер

1. Әсер етуші зат әсерінің әрбір ауру үшін өзіндік ерекшелікті бағыттылығын жетілдіру, оның босап шығу жылдамдығын бақылау және (немесе) клиникалық қолдануға жарамды дәрілік нысан алу мақсатында көктамырға енгізуге арналған липосомалық дәрілік пррепараттарды (бұдан әрі – липосомалық дәрілік пррепараттар) жеткізу жүйелерін әзірлеу стратегияларының бірі әсер етуші затты (заттарды) липосоманың су фазасына енгізу (қапшықтау) немесе оны липидтік компонентке кірістіру (байланыстыру) болып табылады. Классикалық айқындамасында липосомалар бір немесе бірнеше су камераларын (компартменттерді) қамтитын бір немесе бірнеше концентрлік липидтік бислойлардан тұратын жасанды түрде құрылған везикулаларды білдіреді, оларға моно және мультиламеллярлық липосомалар, мультивезикулярлық липосомалар және полимер қабықпен қапталған липосомалар жатады.

2. Кез келген дәрілік препаратта әсер етуші заттың бір бөлігі липосомалардан тыс – негізгі ерітіндіде бос нысанда болуы мүмкін.

3. Липосомалық дәрілік препараттардың бірқатар фармакокинетикалық сыни қасиеттері болатындықтан (оларды жылдам айырып тануды және организмнің моноцитарлық-фагоцитарлық элиминациясы мен липосоманың әсер етуші заттан мезгілінен бұрын босап шығуын (тұрақсыздығын) қоса алғанда), липосомалардың бөлшектерінің мөлшері, мембранасының аққыштығы (сұйықтығы), беттік заряды мен құрамы сияқты физикалық-химиялық қасиеттері осындай фармакокинетикалық сыни қасиеттердің **in vivo** пайда болуына ықпал етеді. Кейбір липосомалық дәрілік препараттардың қасиеттері стеролдар (мысалы, холестерол) қосқаннан, полимерлермен (мысалы, полиэтиленгликолмен) коваленттік байланыстырудың көмегімен беттің мөлшерін және модификациясын азайтқаннан кейін жақсарды.

4. Әсер етуші заты шынайы ерітінді нысанында болатын дәрілік препараттарға қарағанда липосомалық дәрілік препараттардың көктамырға енгізгеннен кейін бөлінетін және өндіру процесінің құрамы мен өзіндік ерекшелігіне тәуелді сипаттамалары болады. Сондықтан олардың плазмадағы әсер етуші заттарының ұқсас концентрациялары терапиялық белсенділікпен үйлеспеуі мүмкін. Тіпті липосомалардың құрамы бірдей болатын жағдайлардың өзінде оларды өндірудегі, липосомаларды өндіру технологиясының сақталуын бақылаудағы және дайын дәрілік препараттың сапасын бақылаудағы өзгерістер липосомалық дәрілік препараттардың әртүрлі терапиялық белсенділігіне әкеп соқтыруы мүмкін. Жаңа липосомалық дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігіне кепілдік беру үшін оның тұрақтылығының және фармакокинетикасының сипаттамасын (тіндерге бөлінуін қоса алғанда) толық көлемде анықтау қажет. Бұл өндіріс процесінің сатыларына және липосомалық дәрілік препараттың құрамына қатысты бөлігінде қайта жаңғыртылған және референттік липосомалық дәрілік препараттардың арасындағы айырмашылықтардың "липосома – жасуша" өзара әрекеттесуі және биоэквиваленттілікті әдеттегі зерттеулер көмегімен анықтау мүмкін болмайтын олардың физикалық сипаттамалары бойынша липосомаларды бөлу сипатының өзгерістері салдарынан оның қауіпсіздігі мен тиімділігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкіндігімен түсіндіріледі. Нақты референттік липосомалық дәрілік препараттың аналогтары ретінде әзірленетін липосомалық дәрілік препараттарды клиникаға дейін және клиникалық зерттеулер бағдарламасын жасау кезінде соңғыны әзірлеу мақсаттарын, сондай-ақ оның қолданылуын негіздейтін деректерді ескеру қажет.

5. Салыстырмалылық зерттеулерінде пайдаланылатын референттік липосомалық дәрілік препарат Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің (бұдан әрі – мүше мемлекеттер) аумақтарында липосомалық дәрілік препарат ретінде тіркелуге тиіс

, оны ұсынылатын барлық сапа көрсеткіштерін фармацевтикалық сынауларда, сондай-ақ салыстырмалылықты клиникаға дейін және клиникалық тірек зерттеулерінде бақылау ретінде пайдалану қажет.

6. Осы Нұсқаулықта референттік липосомалық дәрілік препараттардың аналогтары ретінде әзірленетін липосомалық дәрілік препараттарды бағалау қағидаттары сипатталған. Осы Нұсқаулықта клиникаға дейінгі химиялық-фармацевтикалық немесе клиникалық зерттеулер жүргізу кезінде нақты стратегияны таңдауға қойылатын талаптар қамтылмайды.

Қазіргі кезде қайта жаңғыртылған липосомалық дәрілік препараттарды фармацевтикалық әзірлеу туралы шектеулі деректер бар болғандықтан, осы Нұсқаулықта осындай қайта жаңғыртылған липосомалық дәрілік препараттардың референттік липосомалық дәрілік препараттармен салыстырмалылығын растау және бағалау бойынша жалпы нұсқаулар келтірілген. Липосомалық дәрілік препараттардың жекелеген түрлерінің салыстырмалылығын растау мәселелері бойынша Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларының 26-тармағына сәйкес ғылыми консультацияға жүгіну қажет.

7. Осы Нұсқаулықты қолдану липосомалық дәрілік препаратты әзірлеушіге (өндірушіге) референттік липосомалық дәрілік препараттардың аналогтары ретінде әзірленетін липосомалық дәрілік препараттарды тіркеуді негіздеу үшін сапасы туралы қажетті деректерді, клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулердің деректерін алуға мүмкіндік береді. Осы Нұсқаулықта мынадай мәселелер:

қайта жаңғыртылған липосомалық дәрілік препараттың референттік липосомалық дәрілік препаратқа салыстырмалылығын растау үшін немесе осындай препараттардың салыстырмалы қауіпсіздігі мен тиімділігін негіздеу мақсатында өзгертілген липосомалық дәрілік препараттың бастапқы липосомалық дәрілік препаратқа салыстырмалылығын растау үшін қажетті дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасының құрамындағы фармацевтикалық деректерді ұсыну;

клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер жүргізу қажеттілігі және белгілі бір зерттеулер жүргізуден бас тартуға мүмкіндік беретін мән-жайлар;

клиникаға дейінгі релеванттық **in vivo** зерттеулердің дизайны және модельдердің **in vitro** ықтимал рөлі бойынша нұсқаулар қамтылады.

8. Осы Нұсқаулықта баяндалған қағидаттар әзірленімде болуы мүмкін липосомалық және везикулярлық дәрілік препараттарға ұқсас (көктамырға енгізуден ерекшеленетін енгізу жолдарын қоса алғанда) дәрілік препараттардың жаңа түрлеріне де қолданылуы мүмкін. Әсер етуші заттың фосфолипидтік жүйеден босап шығуы жүрмейтін, яғни оларда мұндай жүйе әсер етуші затты еріткіш ретінде ғана қызмет атқаратын

фосфолипидтердің негізіндегі дәрілік препараттар липосомалық немесе липосомалықтарға ұқсас дәрілік препараттарға жатпайды және олар осы Нұсқаулықта қарастырылмайды.

II. Анықтамалар

9. Осы Нұсқаулықтың мақсаттары үшін төмендегілерді білдіретін мынадай ұғымдар пайдаланылады:

"байланыспаған әсер етуші зат, қапшықтанбаған әсер етуші зат, еркін әсер етуші зат" (*unentrapped, unencapsulated or free active substance*) – липосомадан тыс орналасқан әсер етуші зат. Осы Нұсқаулықтың шеңберінде әсер етуші заттың плазмалық немесе өзге де тіндік ақуыздармен байланыстылығына немесе байланыссыздығына қарамастан ол байланыспаған әсер етуші затқа баламалы;

"әсер етуші заттың жалпы концентрациясы" (*total concentration of active substance*) – липосомалармен байланысты және байланысты емес әсер етуші заттың жиынтық концентрациясы;

"байланыспаған әсер етуші зат, қапшықтанған әсер етуші зат" (*entrapped or encapsulated active substance*) – липосоманың ішінде болатын және биологиялық матрицадан бір немесе одан да көп мембранамен бөлінген әсер етуші зат;

"мембрананың аққыштығы" (*membrane fluidity*) – мембрананың құрамына кіретін липидтер мен ақуыздардың көп бөлігінің оның липидтік бислойының шегінде араласу қабілеті.

III. Липосомалық дәрілік препараттардың сапасына қойылатын жалпы талаптар

10. Липосомалық дәрілік препараттар сапасының сыни көрсеткіштері **in vivo** фармакокинетикалық және фармакодинамикалық қасиеттеріне мынадай себептер бойынша елеулі әсер етуі мүмкін:

а) әсер етуші заттың липосомалардан босап шығу жылдамдығы фармакокинетикаға және фармакодинамикаға, сондай-ақ липосомалық дәрілік препараттың қауіпсіздік бейіні мен тиімділігіне әсер етуі мүмкін;

б) байланысқан әсер етуші зат липосомада болған кезінде биологиялық қол жетімділікті иеленбеуі мүмкін және деградациядан, сондай-ақ метаболизмнен қорғалуы мүмкін;

в) байланысқан әсер етуші заттың фармакокинетикасы тасығыштың фармакокинетикасымен (яғни липосомамен) бақылануы мүмкін, оған өз кезегінде:

липосомалардың физикалық-химиялық қасиеттері;

байланысқан әсер етуші заттың физикалық-химиялық жай-күйі;

липосоманың компоненттері мен биологиялық ортаның арасында туындайтын немесе олармен айқындалатын өзара әрекеттесу әсер етеді;

г) препараттың құрамы әсер етуші заттың тінде жұтылуына немесе бөлінуіне әсер етуі мүмкін.

11. Липосомалық дәрілік препаратты клиникаға дейін және клиникалық әзірлеуді бастаудың алдында қайта жаңғыртылған және референттік липосомалық дәрілік препараттардың арасындағы фармацевтикалық салыстырмалылықты растау қажет. Липосомалық дәрілік препараттар құрамының күрделілігі салдарынан олардың референттік препаратпен фармацевтикалық салыстырмалылығын оқшауландырылған растау клиникаға дейінгі және (немесе) клиникалық деректерді алмастыра алмайды, бірақ осындай зерттеулер көлемін қысқартудың негіздемесі қызметін атқаруы мүмкін. Клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулердің көлемі мен күрделілігі әрбір сатыдағы салыстырмалылықты зерттеу нәтижелерімен айқындалуға тиіс.

1. Сапа сипаттамаларын белгілеу

12. Липосомалық дәрілік препараттың маңызды физикалық-химиялық қасиеттерін дұрыс айқындау оның сапасын қамтамасыз ету үшін сыни болып табылады. Барлық түрдегі липосомалық дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамасын дайындау кезінде мынадай параметрлерді зерделеу қажет:

а) липидтік компоненттерді сыни талдау (сипаттау, дереккөз және сипаттамаларын белгілеу, өндіру, мөлшерін айқындау, қоспаларының бейіні, изомерлері және тұрақтылық сипаттамалары);

б) өзге де қосалқы сыни заттардың сапасы, тазалығы және тұрақтылығы;

в) өндіру процесінің негізгі аралық өнімдерін сәйкестендіру және бақылау;

г) өндірудің маңызды сатыларындағы "әсер етуші зат – липидтік компоненттер" қатынасының жол берілетін диапазонға сәйкестігі (препараттың функционалдық сипаттамаларының тұрақтылығын қамтамасыз ету мақсатында);

д) липосомалардың морфологиясы, орташа мөлшері және оларды мөлшері бойынша бөлу, агрегацияның болуы;

е) байланысқан әсер етуші заттың үлесі (бос әсер етуші заттың байланысты затқа қатынасы);

ж) сыни деградация өнімдерін сандық айқындауды (мысалы, лизофосфатидилхолинді, тотыққан (гидролизденген) фрагменттерді) қоса алғанда, дайын препараттағы әсер етуші заттың, липидтер мен функционалдық қосалқы заттардың тұрақтылығы;

з) физиологиялық (клиникалық жағынан маңызды) орталарда **in vitro** липосомадан әсер етуші заттың босап шығу жылдымдығы.

13. **In vitro** босап шығуын бағалаудың сенімді және кемсіту қабілетін иеленетін валидацияланған әдістерін мына мақсаттарда әзірлеу қажет:

физиологиялық (клиникалық маңызы бар) орталардағы липосомалардан әсер етуші заттың босап шығуының имитациясына мониторинг жүргізу. Негіздемелер болған

кезде әртүрлі жағдайларда (мысалы, температура мен рН мәндерінің дипазонында) релеванттық ортадағы **in vitro** жылыстауына (leakage test) сынақ жүргізуге жол беріледі; сақтау кезіндегі тұрақтылыққа мониторинг жүргізу (ол сериялардың тұрақтылығын қамтамасыз ету үшін жеткілікті сезімтал болуға тиіс);

болжанатын қолдану жағдайларында тұрақтылықты зерттеу;

қалпына келтіру және (немесе) дәріханада дайындау процесінің орнықтылығын зерттеу.

14. Бастапқы липидтік материалдардың сапасы мен тазалығы – дәрілік препарат сапасының негізгі факторы, осыған байланысты сипаттамаларын тиісті түрде белгілеу және бастапқы липидтік материалға өзіндік ерекшеліктер жасау ерекше маңызды болып табылады. Одақ Фармакопеясының бабына, ал ол болмаған жағдайда – мүше мемлекеттер фармакопеяларының тиісті баптарына сәйкес функционалдылықты айқындайтын сипаттамаларды тиісті түрде талдаудан өткізу қажет. Тіркеу дерекнамасының құрамында ұсынылатын мәліметтердің көлемі қосалқы заттардың күрделілігіне байланысты. Бірнеше көздерді (мысалы, жануарлардан, өсімдіктерден алынатын, синтетикалық) немесе липидтік компоненттерді жеткізушілерде пайдалану олардың сипаттамалары мен салыстырмалылығын анықтау бойынша қосымша зерттеулер жүргізуді талап етеді.

15. Липосомалардың нақты функциясына байланысты (мысалы, қауіпсіздік бейінін жақсарту немесе пәгилирлеу арқылы липосомалардың фармакокинетикасын модификациялау мақсатында әсер етуші затты қапшықтау жолымен бөлуді модификациялау) тіркеу дерекнамасында мынадай қосымша параметрлер де көрсетіледі:

а) плазмадағы дайын липосомалық нысанның бүтіндігін ұстап тұру;

б) липидтік бислойдның фазалық ауысуы процесінің сипаттамасы (мысалы, температура және ауысулар энтальпиясы);

в) липосомалардың беттік зарядын айқындау;

г) рН градиенті бойынша толтырылатын липосомалардың ішкі камерасының рН мәні;

д) липосомалардың ішіндегі әсер етуші заттың физикалық жай-күйінің сипаттамаларын анықтау (мысалы, доксорубин – тұнба пайда болуы жағдайында) (егер маңызды болса);

е) липосоманың ішіндегі (мысалы, бетіндегі, бислойдағы, ішкі ортадағы) әсер етуші затты бөлу;

ж) конъюгириленген (мысалы, пәгилириленген) липосомалық дәрілік препараттарға қатысты;

з) дәрілік препарат сапасының негізгі факторлары болып табылатын пәгилириленген бастапқы материалдың сапасы және тазалығы;

- и) конъюгацияға қол жеткізілгені туралы химиялық деректер (мысалы, ПЭГ-липидтер немесе полиэтиленгликольі бар немесе онысыз ұқсас конструкциялар);
- к) конъюгирленген липидтің молекулярлық массасы және мөлшері бойынша бөлу (дисперстілік);
- л) полиэтиленгликольдің бетте орналасуы;
- м) конъюгаттың тұрақтылығы.

16. Липосомалық дәрілік препарат кертартпалыққа ұшыратуы жоспарланып отырған сынақтардың тізбесін айқындау қажет. Ол осы Нұсқаулықтың 11, 12 және 14-тармақтарына сәйкес препаратты сипаттау үшін пайдаланылған параметрлерге негізделуге тиіс.

2. Фармацевтикалық салыстырмалылықты анықтау

17. Әзірленетін липосомалық дәрілік препараттың сапалық және сандық құрамы референттік липосомалық дәрілік препараттың құрамымен бірдей болуға немесе іс жүзінде оған сәйкес келуге тиіс.

18. Әдетте, референттік препаратқа ұқсастық бойынша әзірленетін липосомалық дәрілік препаратты мәлімдеушінің референттік липосомалық дәрілік препаратты өндіру процесі туралы мәліметтерге қол жетімділігі болмайды. Әзірленетін және референттік липосомалық дәрілік препараттың сипаттамаларының салыстырмалы екендігінің дәлелдемелерін алу мақсатында екі липосомалық дәрілік препараттың сипаттамаларын қатар анықтаудың осы заманғы әдістерін қолдана отырып сынақтардың кеңейтілген бағдарламасын орындау қажет. Бұл бағдарламаға осы бөлімнің 1-кіші бөлімінде сипатталған барлық маңызды сынақтарды, қайта жаңғыртылған липосомалық дәрілік препаратты және липосомалық дәрілік препаратты дұрыс сипаттау үшін, әсіресе олардың **in vivo** функционалдық қасиеттеріне қатысты қолайлы салыстыруларды қосу қажет.

19. Липосомалық дәрілік препараттың **in vivo** функционалдық сипаттамаларының эквиваленттілігін растау үшін таңдап алынған сынақтардың маңыздылығын талдаудан өткізу қажет. Препараттардың арасындағы салыстырмалылыққа жүргізілген зерттеулерде анықталған барлық айырмашылықтарды назарға алу, нақты бағалау және қауіпсіздікке және (немесе) тиімділікке әсер етуі тұрғысынан негіздеу қажет.

20. Қалыпты жағдайларда жүргізілген сипаттамаларды анықтау жөніндегі зерттеулерден басқа, физикалық және химиялық деградацияны салыстыру мақсатында екі препаратқа да салыстырмалы стресс-сынақтар жүргізу қажет.

21. Сипаттамаларды анықтау жөніндегі зерттеулерде референттік дәрілік препараттың барлық серияларына талдауды олардың жарамдылық мерзімінің шегінде жүргізу қажет, оларды талдаудың алдында сақтауды ұсынылатын шарттарда жүзеге асыру қажет.

3. Липосомалық дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеу

22. Қолайлы сападағы липосомалық дәрілік препаратты тұрақты негізде өндіруді қамтамасыз ету мақсатында өндіріс процесін қанағаттанарлық бақылауы бар осындай жақсы сипатталған процесті иелену қажет. Сонымен бірге липосомалық дәрілік препараттардағы аздаған өзгерістер олардың функционалдық сипаттамаларына елеулі түрде әсер етуі мүмкін екендігі белгілі. Өндіріс процесінің кез келген өзгерісінің әсерін айқындау тәсілдемелері нақты өндіріс процесіне, препаратқа, өндірушінің бұған дейін осындай процеске қатысты алған білімі мен тәжірибесіне, сондай-ақ липосомалық дәрілік препаратты әзірлеу бойынша қолда бар деректерге байланысты болады. Әзірлеу кезеңінде, сондай-ақ тіркеуден кейінгі кезеңде (мысалы, масштабтау кезінде) өндіріс процесі өзгерген жағдайда салыстырмалы зерттеулер жүргізу қажет.

23. Егер физикалық-химиялық сынақтардың нәтижелері липосомалық дәрілік препараттың қасиеттерінің өзгергені туралы куәландырса, қауіпсіздік бейініне және тиімділікке ешқандай өзгерістердің әсер етпегенін растауға бағытталған **in vivo** зерттеулері талап етілуі мүмкін.

24. Өтінім берушіге Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 89 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларының 9.1-тарауының 1.4-бөлімінде баяндалған базалық қағидаттарды назарға алу ұсынылады.

IV. Клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулердің стратегиясы

1. Жалпы ережелер

25. Референттік липосомалық дәрілік препараттың аналогы ретінде әзірленетін липосомалық дәрілік препаратты тіркеу үшін қажетті құжаттама референттік дәрілік препаратқа қатысы бойынша эквиваленттік қауіпсіздігі және тиімділігі туралы қорытындыны негіздеуге кепілдік беру үшін жеткілікті түрде ізеуірттелуге тиіс. Клиникаға дейінгі зерттеулер клиникалық зерттеулер басталғанға дейін жүргізіледі және олар әдетте фармакокинетиканы (тіндердегі бөлуді қоса алғанда), токсикологияны және фармакодинамиканы салыстырмалы зерделеуді көздейді. Алайда нақты липосомалық дәрілік препараттың күрделілігі клиникаға дейінгі салыстырмалы зерттеулердің көлемін азайту мүмкіндігін айқындайды және мұндай мүмкіндік болған жағдайда нақты зерттеулерді шығарып тастау жеке тәртіппен айқындалады.

26. Липосомалық жаңа дәрілік препаратты жан-жақты бағалау кезінде фармацевтикалық, клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер нәтижелері бойынша алынған деректерге тұтас дерек ретінде талдау жасаған жөн. Мысалы, клиникаға дейінгі зерттеулер нәтижелері бойынша референттік дәрілік препараттың аналогы ретінде әзірленетін липосомалық дәрілік препараттың қандай да бір елеулі

айырмашылықтары анықталатын болса, клиникалық зерттеулер басталғанға дейін осындай айырмашылықтардың ықтимал себептерін анықтау үшін мұндай липосомалық дәрілік препараттың физикалық-химиялық сипаттамаларын тұтастай қайта бағалауды жүргізу ұсынылады. Әзірленген липосомалық дәрілік препараттың референттік липосомалық дәрілік препаратқа ұқсастығын зерделеу кезінде алынған деректердегі айырмашылықтар мұндай липосомалық дәрілік препараттардың салыстырмалылығы туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді және мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарының осындай дәрілік препаратты тіркеу туралы өтінішті қарау кезінде тиісті қорытынды жасауы үшін негіз болып табылады.

27. Егер әсер етуші зат липосомалық дәрілік препарат түрінде енгізілетін болса, фармакокинетикалық сипаттамалардың айтарлықтай өзгеруі анықталады. Мәселен, таралу көлемі мен клиренс төмендеуі, ал жартылай шығарылу кезеңі ұлғаюы мүмкін. Липосомалық әсер етуші заттың клиренсі мыналарға:

липосомалық жеткізгіштің клиренсіне;

байланысқа түскен әсер етуші заттың липосомалық жеткізгіштен босап шығу жылдамдығына;

байланысқа түспеген әсер етуші заттың босап шыққаннан кейінгі клиренсі мен метаболизміне байланысты болады.

in vivo әсер етуші заттың жылдамдығы мен босап шығу орны – уыттылығы мен тиімділігіне әсер ететін негізгі параметр.

Яғни, әзірленген липосомалық дәрілік препараттың фармакокинетикасын әрқашан референттік липосомалық дәрілік препараттың фармакокинетикасымен салыстырған жөн. Биобаламалылықты зерттеудегі дәстүрлі тәсілдемелердің кейбір аспектілерін ғана қолдануға болады, ал кейбір жағдайларда жеке тәртіппен айқындалатын қосымша талаптар енгізу қажет.

28. Салыстырмалы фармакокинетикалық зерттеулерде липосомаға байланысқа түспеген және байланысқа түскен әсер етуші заттың жалпы экспозициясының ұқсастығын растап қана қоймай (осы Нұсқаулықтың 39 және 45-тармақтарында клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерде анықтауға жататын аналиттер көрсетілген), олардың көмегімен таралуы мен клиренсі параметрлерінің ұқсастығын да растау қажет.

2. Талдау әдістері

29. Қандағы (плазмадағы) және тіндердегі әсер етуші зат пен оның метаболиттерінің жалпы көлемін анықтаудың дәстүрлі әдістерінен басқа, референттік липосомалық дәрілік препаратпен салыстыру мақсатында қандағы (плазмадағы) байланысқа түскен және байланысқа түспеген әсер етуші затты және тіндердегі байланысқа түспеген әсер етуші заттың санын анықтаудың талдамалық әдістерін әзірлеу және валидациялау талап етіледі.

30. Байланысқа түспеген және байланысқа түскен әсер етуші заттың санын бөлек анықтау олардың сенімділігін тексеру мақсатында ерекше көңіл бөлуді талап ететін бөлу әдіснамасын пайдалану қажеттігіне негізделеді. Бөлу әдіснамасының сенімділігін тәуелсіз тексеру мақсатында қанның (плазманың) әрбір үлгісінде әсер етуші затты байланысқа түскен және байланысқа түспеген затқа бөлмей, оның жалпы көлемін анықтау қажет. Қандағы (плазмадағы) байланысқа түспеген, байланысқа түскен және жиынтықтық әсер етуші заттың санын анықтаудың орындалуына қарамастан, тіндерді өңдеу процесі липосомалардың бұзылуына алып келуі мүмкін деп танылады.

31. Тіндердегі байланысқа түспеген әсер етуші заттың болуын анықтау кезінде липосомалардың бұзылуына алып келуі мүмкін болатын тіндерді өңдеу процедураларына дейін байланысқа түспеген әсер етуші заттың бөлінуіне аса ыждаһаттылықпен қараған дұрыс. Әдісті әзірлеу барысында барлық биоталдамалық нәтижелердің жарамдылығын верификациялау мен интерпретациялау әдіснамаларына жүгіне отырып, сынама дайындаудың барлық процедураларының әсер етуіне ерекше көңіл бөлу керек.

32. Плазма мен тіндердегі әсер етуші заттың және метаболиттердің санын (жиынтық, байланысқа түспеген және байланысқа түскен) анықтау үшін пайдаланылатын талдау әдістерін және оларды валидациялауды сипаттау қажет. Санын анықтаудың және әсер етуші затты плазмадан, тіндерден, егер қолдану мүмкін болса, жекелеген қызығушылық танытатын тіндерді (мысалы, ісігі барларды) алудың төменгі шектерін көрсету қажет.

V. Липосомалық дәрілік препараттарды клиникаға дейін зерттеулер

1. Липосомалық дәрілік препараттарды клиникаға дейін фармакодинамикалық зерттеулер

33. Липосомалық дәрілік препараттарды клиникаға дейін фармакодинамикалық зерттеулер:

а) олармен өзара әрекеттесу уыттылығы жағынан маңызды болып табылатын липосомалармен және нысана жасушалармен немесе өзге де жасушалармен кез келген әрекеттесуді сипаттай алуға қабілетті **in vitro** сынақтарын әзірлеуді (мүмкіндігінше) көздеуге тиіс. Бұл ретте, липосомалық дәрілік препараттың фармакодинамикалық бейінін **in vitro** сынақтарының көмегімен ғана сипаттау мүмкіндігінің болуына қарамастан, мұндай сынақтарда алынатын деректер көлемі шектеулі және **in vivo** зерттеулерін жүргізу қажет болу ықтималдығы жоғары;

б) тиісті **in vivo** модельдерін пайдаланумен және модельдің сезгіштігін ескере отырып әртүрлі таңдап алынған дозалар кезінде фармакодинамикалық жауаптың салыстырмалығын растауды көздеуге тиіс.

2. Липосомалық дәрілік препараттарды клиникаға дейін фармакокинетикалық зерттеулер

34. Липосомалық дәрілік препараттардың адамдағы функционалдық сипаттамалары тұрғысынан олардың кейбір фармакокинетикалық параметрлерін жануарларда, егер қолдануға болса жасушалар негізінде модельдерде болжауға болады. Алайда **in vivo** липосомалардан әсер етуші заттың босап шығуын зерттеу мақсатында жануарлар мен модельдердің релевантты түрлерін таңдап алуды нысана органдардағы шоғырланымы мен ұстап қалуына, фармакокинетикасы мен таралуына ерекше көңіл бөле отырып негіздеу керек.

35. Жүйелі экспозициядан басқа, таралу мен элиминациялану ұқсастығын растау қажет. Осы зерттеулер липосомалық дәрілік препараттардың фармакокинетикасының салыстырмалығына негізгі растауды береді, өйткені қан (плазма) бойынша деректерге ғана сүйеніп адамда таралуының толық сипаттамасын алу мүмкін емес. Осы себеппен зерттеулерді Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 81 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың дәрілік заттардың айналысы саласындағы тиісті зертханалық практика қағидаларына сәйкес фармакология және препараттың қауіпсіздігі тұрғысынан лайықты жануарлардың түрлеріне жүргізу қажет. Өзірленген липосомалық дәрілік препаратты толық ауқымды (өнеркәсіптік) өндіріс процесінің көмегімен шығару керек, клиникаға дейінгі зерттеулерде кейіннен негізгі клиникалық зерттеулерде зерделенетін липосомалық дәрілік препараттың дәл сол сериясын пайдаланған оңтайлы болады.

36. Үлгілерді алудың уақыты мен ұзақтығын таңдап алуды жіті ойластыру қажет, бұл ретте әсер етуші заттың липосомалардан ерте босап шығуын (мысалы, алғашқы 15 минут ішінде) саны жағынан анықтау қажеттігін әсер етуші заттың белгілі бір тіндердегі персистенциясын зерттеу қажеттігімен теңестіре отырып, тіндердегі әсер етуші заттың байланысқа түспеген және жиынтық мөлшерінің шоғырлануы мен метаболитінің өзгеру динамикасын сандық жағынан дәл анықтау мүмкін болуы керек. Егер қолда бар талдамалық әдістердің мүмкіндіктерін негізге ала отырып бос шоғырлануын өлшеу мүмкін болмаса, нысана органдардағы метаболиттердің шоғырлануын салыстыруға ұмтылыс жасалуы қажет. Мұндай зерттеулер іріктеп алу кезінде үлгілердің бұзылуына алып келетіндіктен, зерттеуге қосуға жататын жануарлар саны үлгілерді іріктеп алатын уақыт нүктелерінің санына, өздік түрлер арасында әсер етуші заттың тінде таралуының өзгермелілігіне және экспериментті өткізуге негізделген өзгермелілікке (тінді тіліп алу, салмағын өлшеу, гомогенизация және сынама дайындау, сондай-ақ өзгермеліліктің биоталдамалық дереккөздеріне) байланысты болады. Үлгілерді іріктеп алу уақытын тыңғылықты таңдау алынатын нәтижелердің дәлдігін арттыра түседі. Сәтсіз негізгі зерттеулерді және олардың нәтижелерінің түсіндірілмеуін болдырмау үшін, дұрыс дозаларды, үлгілерді алудың қажетті стратегиясын және пайдаланылатын жануарлардың санын белгілеу мақсатында пилоттық зерттеулер жүргізу ұсынылады. Талдау үшін липосомалық дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігін анықтауға мүмкіндік беретін тіндерді,

сондай-ақ липосомалар процессингінің (элиминациясының) қомақты бөлігін қамтамасыз ететін тіндерді таңдап алу қажет. Мұндай зерттеулерді жүргізу тәжірибесінің шектеулі болуына байланысты әсер етуші заттың тіндерде таралуын салыстырудың нақты критерийлерін анықтау мүмкін емес.

37. Кем дегенде бір ғана референттік дәрілік препарат көшіріліп енгізілетін зерттеулердің қайталама (көшірме) дизайндарын пайдалануға ұсыным жасалады, әйтпесе әзірленген препарат пен референттік дәрілік препараттар арасындағы кез келген айырмашылықтарды түсіндіру мүмкін болмайды. Нәтижелердің өзгермелілігін төмендету мақсатында дұрыс таңдап алынған ішкі стандартты пайдалану қажет. Алынған деректерді әртүрлі тәсілдермен, соның ішінде дәрілік препараттар арасындағы фармакокинетикалық параметрлердегі айырмашылықтарды, сондай-ақ әрбір тін түрі үшін және әрбір аналит үшін "шоғырлану – уақыт" бейіндерін визуалды салыстыруды келтіре отырып, таныстырған дұрыс. Барлық бағалаулар мен деректерді ұсыну тәсілдерін белгісіздікті есептеумен (мысалы, сенімгерлік интервалдарымен) сүйемелдеп отыру қажет. Әзірленген препарат пен референттік препарат арасында әсер етуші заттың тіндерде таралуындағы барлық анықталған айырмашылықтардың клиникалық салдарларын талдау қажет.

3. Липосомалық дәрілік препараттардың клиникаға дейінгі зерттеулерде зерделеуге жататын дозасы

38. Салыстырмалы фармакокинетиканы негіздеу үшін дәрілік препараттардың бірнеше деңгейлерін бір рет және көп рет енгізе отырып жүргізілетін зерттеулер қажет болуы мүмкін. Дәрілік препараттардың дозаларын таңдап алу кезінде липосомалық дәрілік препараттың терапиялық дозаларын енгізу кезінде осындай липосомалық дәрілік препараттың әсер етуші затының адамның қанында шоғырлануын негізге алу керек. Дәрілік препараттардың дұрыс дозасын анықтау мақсатында аллометриялық теңдіктер мен физиологиялық тұрғыдан негізделген фармакокинетикалық модельдерді пайдалану ұсынылады.

4. Клиникаға дейінгі зерттеулерде анықтауға жататын, биологиялық сұйықтықтардағы аналиттер

39. Мүмкіндігінше, байланысқа түспеген әсер етуші заттың да, байланысқа түскен заттың да (тінде таралуы мен шығарылуын қоса) кинетикасын зерттеу қажет.

5. Липосомалық дәрілік препараттардың уыттылығын зерттеулер

40. Липосомалық дәрілік препараттардың уыттылығын зерттеуді жүргізу қажет болмауы мүмкін. Сонымен бірге липосомалық дәрілік препараттың фармацевтикалық салыстырмалылығын зерттеу нәтижелеріне және уыттылық сипатына қарай белгілі

уыттылығымен қатар баламалылығын негіздеу мақсатында нысана органдардың функцияларын зерттеу қажет болуы мүмкін (мысалы, кардиоуыттылығына күдік туындаған жағдайда егеуқұйрықтар жүрегiнiң сол жақ қарыншасындағы түпкi диастолалық қысымды өлшеу арқылы жүректiң функциясын бағалау орынды болуы мүмкiн).

41. Келеңсiз құбылыстардың даму ықтималдығын бағалау мақсатында комплементтiң және (немесе) макрофагтардың (базофилдердiң) жандануын анықтау және комплементтiң жандануына негiзделген жалған аллергиялық реакцияны жануарлардың сезiмтал модельдерiнде сынау сияқты, **in vitro** сынағын және **in vivo** зерттеулерiн иммундық реакция тудыруда пайдалануды көздеу қажет.

VI. Липосомалық дәрiлiк препараттарды клиникалық зерттеулер

1. Липосомалық дәрiлiк препараттарды салыстырмалы фармакокинетикалық зерттеулер

Липосомалық дәрiлiк препараттардың клиникалық зерттеулерде зерделеуге жататын дозасы

42. Фармакокинетикалық қасиеттер көбiне липосомалық дәрiлiк препараттың дозасына байланысты болады, сондықтан желiлiгiн растау болмаған жағдайда әзiрленген және референттiк липосомалық дәрiлiк препараттарды ұсынылатын дозалар диапазонында салыстыру қажет. Ғылыми деректер болмаған кезде мәлiмделетiн желiлiктi байланысқа түскен, байланысқа түспеген және жиынтық әсер етушi зат үшiн растау керек.

43. Желiлiк болмаған кезде липосомалық дәрiлiк препараттың ең көп және ең аз дозалары үшiн, тiптi әртүрлi дозалар әртүрлi көрсетiлiмдерде қолданылатын болса да, биобаламалылықты растау жеткiлiктi. Мұндай жағдайларда қосымша клиникалық зерттеулер жүргiзiлмейдi. Этикалық немесе басқа себептермен зерттеулерде биобаламалылықты зерделеу мүмкiн болмаған жағдайларда, қолдану үшiн әрбiр көрсетiлiм бойынша терапиялық баламалылықты бағалау жеке тәсiлдi талап етедi.

Липосомалық дәрiлiк препараттарды зерттеулер дизайнының мәселелерi

44. Егер денi сау ерiктiлер әсер етушi затты көтере алмаса, фармакокинетикалық зерттеудi пациенттердiң қатысуымен жүргiзуге болады. Егер дозаларды бiр рет енгiзумен зерттеу мүмкiн болмаса, фармакокинетикалық зерттеулердi қайталама (көп рет) доза енгiзу арқылы жүргiзуге жол берiледi.

Липосомалық дәрiлiк препараттарды енгiзгеннен кейiн клиникалық зерттеулерде анықтауға жататын, биологиялық сұйықтықтардағы аналиттер

45. Валидацияланған биоталдамалық әдiс жиынтық, байланысқа түскен және байланысқа түспеген әсер етушi заттың санын сенiмдi анықтауды көздеуге тиiс.

Өйткені әсер етуші заттың метаболизмі ол липосомалардан босап шыққаннан кейін басталады, фармакологиялық белсенділігіне қарамастан, кем дегенде бір метаболиттің санын анықтау әсер етуші заттың липосомалық дәрілік препараттан босап шығу жылдамдығын бағалауға және салыстыруға ықпал етуі мүмкін. Бірнеше метаболит болған кезде олардың біреуін таңдап алуда кинетикалық параметрлерді басшылыққа алған дұрыс. Егер бір немесе бірнеше метаболиттің елеулі клиникалық белсенділігі болса, олардың кинетикасын салыстыру да қажет болуы мүмкін.

Клиникалық зерттеулерде анықтауға және құжаттандыруға жататын фармакокинетикалық параметрлер

46. Жиынтық, байланысқа түскен және байланысқа түспеген әсер етуші заттың анықтауға және құжаттандыруға жататын фармакокинетикалық параметрлері әсер етуші зат липосомалардан босап шығатын жылдамдықты салыстыруды жүргізуге мүмкіндік беруге тиіс, өйткені ол терапиялық әсердің басталуы мен ұзақтығын анықтайтын болады. Сонымен бірге AUC және C_{max} сияқты стандартты фармакокинетикалық параметрлер нысана тіндердегі босап шығу жылдамдығын жеткілікті дәрежеде сипаттай алмауы мүмкін. Осыған байланысты басқа фармакокинетикалық процестерді, соның ішінде таралуы мен элиминациясын сипаттау мақсатында, босап шығу жылдамдығы мен дәрежесі туралы деректерге қоса қосымша фармакокинетикалық параметрлерді зерделеу туралы деректерді ұсыну қажет. Егер маңызды болса, әсер етуші заттың несепке экскрециялану жылдамдығы мен дәрежесін салыстыру қажет.

47. Ерте клиренсті ретикулоэндотелийлік жүйемен салыстырмалылығын қамтамасыз ету мақсатында препаратты инфузиялау кезінде және оны аяқтағаннан кейін бірден үлгілерді іріктеп алудың ерте уақыт нүктелерін көздеу қажет.

48. Егер байланысқа түспеген және байланысқа түскен әсер етуші заттың элиминациялану жылдамдығы әртүрлі болса, бұл әсер етуші зат анағұрлым ұзағырақ босап шығатын липосомаларға тән, клиренс, таралу көлемі, жартылай шығарылудың термиялық кезеңі және ішінара AUC (мысалы, 0 – 24 с., 24 – 48 с. және т.б.) сияқты қосымша фармакокинетикалық параметрлер туралы деректер ұсыну қажет. Бұл параметрлерді сипаттай отырып бағалау қажет. Бұл липосомалардың тұтастығы мен оларды перифериялық тіндердің және (немесе) ретикулоэндотелий жүйесінің тартып алуын одан әрі сипаттауды талап етуі мүмкін. Бұдан басқа, қосымша сипаттау параметрлерін көздеуге болады, мысалы камерааралық клиренс және перифериялық және орталық камералардың көлемі. Байланысқа түспеген және байланысқа түскен әсер етуші заттың шоғырлану қатынасы динамикасын анықтау ұсынылады.

Липосомалық дәрілік препараттар үшін баламалылық көрсеткіштерінің жарамдылық критерийлері

49. Жиынтық, байланысқа түскен және байланысқа түспеген заттың шоғырлануы ұқсас болатынын растау қажет. C_{max} , $AUC_{(0-\infty)}$ және $AUC_{(0-t)}$ қатынастары үшін сенімгерлік интервалдар, әдетте, 80,00 – 125,00 % диапазонына дәл келуге тиіс. Жекелеген жағдайларда қосымша параметрлерге жеке AUC немесе метаболиттің фармакокинетикалық параметрлері үшін жарамдылық критерийлерін жатқызады.

2. Липосомалық дәрілік препараттардың тиімділігін салыстырмалы түрде бағалауды зерттеулер

50. Міндетті клиникалық фармакокинетикалық зерттеулерге қосымша тиімділікті клиникалық зерттеулерді (зерттеулер) жүргізу қажеттігі, әдетте, клиникаға дейінгі модельдердің және клиникалық фармакокинетикалық деректердің референттік липосомалық дәрілік препарат пен онымен ұқсастықпен әзірленетін препараттың арасындағы айырмашылықтарды анықтау қабілетіне, сондай-ақ липосомалар құрамы мен құрылысының күрделілігіне қарай жеке тәртіппен анықталады.

51. Егер референттік және әзірленетін дәрілік препараттар сапалық құрамы жағынан әртүрлі болса, терапиялық баламалылықты қосымша зерттеуді талап ету ықтималдығы (мысалы, полимерлер липидтермен әртүрлі байланысу тәсілдерінің көмегімен қосылған жағдайда) жоғары болады.

52. Сонымен бірге липосомалық дәрілік препараттардың құрамдары мен өндіру тәсілдеріндегі айырмашылықтарға байланысты айырмашылықтарды анықтау үшін клиникалық зерттеулердің салыстырмалы сезгіштігінің болмауы салдарынан бұл тәсіл дұрыс болып табылмайды. Осыған байланысты референттік липосомалық дәрілік препараттың аналогы ретінде липосомалық дәрілік препаратты әзірлеу кезінде клиникаға дейінгі фармакокинетикалық және фармакодинамикалық, сондай-ақ клиникалық фармакокинетикалық зерттеулер барысында осындай препараттардың фармацевтикалық сапасының баламалылығын және ұқсастығын растау үшін мүмкін болатын барлық іс-әрекетті жасау қажет. Ұқсастықты негіздеу мақсатында жүргізілетін зерттеулер процесінде алынған деректерде референттік және әзірленген липосомалық дәрілік препараттар арасында айырмашылықтар анықталған жағдайда, мұндай липосомалық дәрілік препараттар ұқсас препараттар ретінде қарастырылмайды, ал ұсынылған деректер мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарының (сараптамалық ұйымдардың) орындалған зерттеулерге қатысты ескертулері үшін негіз болып табылады.

3. Липосомалық дәрілік препараттардың қауіпсіздігін бағалай отырып жүргізілетін зерттеулер

53. Липосомалық дәрілік препараттарға жіті инфузиялық реакциялар таралған келеңсіз реакцияларға жатады. Бұл ретте мұндай келеңсіз реакциялардың жиілігі, егер

әзірленген липосомалық дәрілік препараттардың сапалық құрамы (дәрілік препараттардың құрамына әртүрлі қосымша заттар кіруі мүмкін) немесе өндіру процесі жағынан айырмашылығы болмаса, салыстырмалы болады. Қауіпсіздік бейінінің сәйкес келмеуін болдырмау мақсатында, әзірленген препараттың сапалық және сандық құрамы ұқсас болуы немесе референттік дәрілік препаратпен барынша сәйкес келуі қажет. Сонымен қатар жіті инфузиялық реакциялардың даму жиілігін азайту мақсатында осы Нұсқаулықтың 40 және 41-тармақтарында қаралған иммундық реакциялыққа **in vitro** сынақтар мен **in vivo** зерттеулер жүргізу талап етіледі. Жаңа липосомалық дәрілік препарат осындай реакциялардың жоғары даму қаупіне әкелетіндей белгілер орын алса, олардың себептерін анықтау мақсатында дәрілік препаратты әзірлеуге талдау жасау қажет. Бұдан басқа, биобаламалылықты зерттеу шеңберінде инфузиялық реакцияларды тыңғылықты бағалау, сондай-ақ әзірленген липосомалық дәрілік препаратты әзірлеу бойынша мәліметтер мен деректерге талдау жасау керек.

54. Әдетте, әзірленген липосомалық дәрілік препаратты тіркегенге дейін толық ауқымды клиникалық зерттеулер жүргізу талап етілмейді. Әзірленген липосомалық дәрілік препараттардың клиникалық қауіпсіздігін Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 87 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасы қағидаларын қоса, Еуразиялық экономикалық одақ құқығына кіретін актілерге сәйкес олардың айналысы процесінде бағалаған дұрыс.