

Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына өзгерістер енгізу туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2020 жылғы 4 қыркүйектегі № 67 шешімі.

2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 4-бабының 2-тармағына және Жоғары Еуразиялық экономикалық кеңестің 2014 жылғы 23 желтоқсандағы № 98 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық комиссияның Жұмыс регламентіне №1 қосымшаның 86-тармағына сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесі шешті:

1. Қосымшаға сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына өзгерістер енгізілсін.

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

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің мүшелері:

Армения	Беларусь	Қазақстан	Қырғыз	Ресей
Республикасынан	Республикасынан	Республикасынан	Республикасынан	Федерациясынан
М. Григорян	И. Петрищенко	Ө. Смайылов	Э.Асрандиев	А. Оверчук

Еуразиялық экономикалық
комиссия Кеңесінің
2020 жылғы 4 қыркүйектегі
№ 67 шешіміне
ҚОСЫМША

Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына енгізілетін ӨЗГЕРІСТЕР

1. Көрсетілген қағидалардың 6-тармағы мынадай редакцияда жазылсын: "Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандарда, трансдермалдық дәрілік нысандарда және ингаляциялық дәрілік нысандарда, сондай-ақ жергілікті қолданылатын дәрілік нысандар мен липосомальдық дәрілік нысандарда шығарылатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін растау кезінде зерттеулерді № 9 және 10-қосымшалардың талаптарына, сондай-ақ Еуразиялық экономикалық одақтың (бұдан әрі – Одақ) құқығына кіретін дәрілік заттардың айналымы саласындағы актілерге сәйкес жүргізу қажет."

2. Көрсетілген Қағидаларға № 8 қосымша мынадай редакцияда жазылсын:

"Еуразиялық экономикалық
одақ шеңберінде дәрілік

препараттардың
 биоэквиваленттілігіне
 зерттеулер жүргізу
 қағидаларына
 № 8 ҚОСЫМША
 (Кенестің 2020 жылғы
 4 қыркүйектегі
 № 67 шешімінің
 редакциясында)

ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ-КИНЕТИКАЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРДІҢ ШАРТТЫ БЕЛГІЛЕРІ

$Ae_{(0-t)}$	–	дәрілік препаратты қабылдаған сәттен бастап t уақытына дейін жиналған, несептегі өзгермеген әсер ететін заттың жалпы мөлшері
$AUC_{(0-72 \text{ ч})}$	–	дәрілік препаратты қабылдаған сәттен бастап 72 сағатқа дейін "плазмалық концентрация – уақыт" қисығының астындағы алаң
$AUC_{(0-\infty)}$	–	дәрілік препаратты қабылдаған сәттен бастап шексіздікке дейін "плазмалық концентрация – уақыт" қисығының астындағы алаң
$AUC_{(0-t)}$	–	дәрілік препаратты қабылдаған сәттен бастап t уақытша нүктесінде айқындалатын соңғы концентрацияға дейін "плазмалық концентрация – уақыт" қисығының астындағы алаң
$AUC_{(0-t)}$	–	дозалау интервалындағы қисықтың астындағы тең шамалы алаң
$AUC_{(0-t)ss}$	–	тең шамалы жай-күйдегі дозалау интервалы бойындағы "плазмалық концентрация – уақыт" қисығының астындағы алаң
$AUC_{(t-\infty)}$	–	$\frac{AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}}{AUC_{(0-\infty)}}$ $AUC_{0-\infty} - AUC_{0-t}$ формуласы бойынша айқындалатын қисықтың астындағы (экстраполяцияланатын) алаң
ішінара AUC	–	алдын ала таңдап алынған кесу нүктелерімен бөлінген ішінара AUC
ішінара $AUC_{(x)}$	–	x фазасындағы көп фазалы препараттардың ішінара AUC
$AUEC$	–	әсер қисығының астындағы алаң

C_{max}	–	ең көп плазмалық концентрация
$C_{max,ss}$	–	тең шамалы ең көп плазмалық концентрация
$C_{min,ss}$	–	тең шамалы жай-күйдегі ең аз плазмалық концентрация
C_t	–	дозалау интервалының соңындағы концентрация
$C_{t,ss}$	–	тең шамалы жай-күйдегі дозалау интервалының соңындағы концентрация
D_1	–	шамамен $0,5 \times ED_{50}$ тең доза әсерінің ұзақтығы
D_2	–	шамамен $2 \times ED_{50}$ тең доза әсерінің ұзақтығы
E_0	–	бастапқы әсер
E_{max}	–	ең жоғары әсер
ED_{50}	–	оны қолдану кезіндегі әсер ең жоғары әсердің жартысын құрайтын доза әсерінің ұзақтығы
k_{el}	–	терминалдык элиминация жылдамдығының константасы
R_{max}	–	несеппен шығарудың ең жоғары жылдамдығы
$t_{1/2}$	–	плазмадан жартылай шығару кезеңі
t_{max}	–	C_{max} жету уақыты
$t_{max,ss}$	–	$C_{max,ss}$ жету уақыты
t_{lag}	–	латенттік кезең
sTT, sRR	–	іріктемелі дисперсия
sTR	–	іріктемелі ковариация
C	–	іріктемелі орташа".

3. Мынадай мазмұндағы № 9 қосымшамен толықтырылсын:

"Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына № 9 ҚОСЫМША

Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын

ТАЛАПТАР

I. Жалпы ережелер

1. Осы Талаптарда жергілікті қолдануға арналған *in vivo* кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін Стаутон-МакКензи бойынша қан тамырларының тарылуына түрлендірілген биоанализ жасау әдісін пайдалана отырып (бұдан әрі – қан тамырларының тарылуына биоанализ, терінің бозаруына биоанализ), фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер жүргізу арқылы растау жөніндегі нұсқаулар қамтылады. Көрсетілген әдіс енгізілетін кортикостероидтік препараттардың дозасын бақылау үшін әсердің ұзақтығын бағалауды, сондай-ақ тіректік клиникалық зерттеуде доза әсерінің қолайлы ұзақтығын айқындау үшін "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігіне пилоттық зерттеу жүргізуді және репликативтік дизайнмен және субъектілердің "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін растаумен биоэквиваленттілікке тіректік клиникалық зерттеу жүргізуді болжайды. Барлық биоаналитикалық әдістемелер сияқты фармакологиялық-кинетикалық биоанализ де демеушінің міндеті болып табылатын нақты валидацияны талап етеді.

2. Жергілікті пайдалануға арналған күшті әсер ететін кортикостероидтік дәрілік препараттар гипоталамо-гипофизарлық бүйрек үсті өзегінің жұмысын баяулатуы мүмкін, алайда биоэквиваленттілігі осы Талаптарға сәйкес расталған препараттар үшін гипоталамо-гипофизарлық бүйрек үсті өзегінің жұмысын баяулатуға сынақтардың нәтижелерін дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасының құрамындағы есеп түрінде ұсыну талап етілмейді.

3. Осы Талаптар жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттарға қатысты олардың белсенділік деңгейіне қарамастан қолданылады. "Доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігінің сипаттамалары нақты дәрілік препаратқа байланысты өзгеруі мүмкін болғандықтан, негізгі тіректік зерттеудің тиісті параметрлерін айқындау үшін пилоттық зерттеу жүргізу ұсынылады.

4. Ішке қолдануға арналған 2 қатты дәрілік нысандардың биоэквиваленттілігін растау әдетте дені сау еріктілердің қатысуымен зерттеулер жүргізу кезінде әрбір дәрілік препаратты бір рет немесе көп рет дозалағаннан кейін қол жетімді биологиялық сұйықтықтағы (мысалы, қандағы немесе несептегі) әсер етуші заттың және (немесе) метаболиттің концентрацияларын салыстыруға негізделеді. Осы әдісті қолдану мүмкін болмаған жағдайда биоэквиваленттілікті растау үшін *in vivo* және *in vitro* зерттеулерінің (артықшылықтың кемуі тәртібімен) мынадай әдістерін пайдалануға рұқсат етіледі:

- а) фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер;
- б) клиникалық зерттеулер;
- в) жануарларға *in vivo* зерттеулер;
- г) *in vitro* зерттеулер.

5. Егер әсер етуші заттың концентрациясы немесе оның метаболиттері қол жетімді биологиялық сұйықтықтарда бағаланбайтын жағдайда, кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін анықтау үшін фармакологиялық-кинетикалық немесе *in vivo* клиникалық зерттеулерін жүргізу талап етіледі. Клиникалық зерттеулер әдетте субъектілердің көп санын қосуды талап етеді және көбінесе жеткілікті сезімталдықты иеленбейді. Олармен салыстырғанда, фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер субъектілердің салыстырмалы түрдегі аз санының қатысуымен биоэквиваленттілік туралы қолайлы деректер алуға мүмкіндік береді.

6. Жергілікті қолдануға арналған қайта жаңғыртылған кортикостероидтік дәрілік препараттарды тіркеу бірінші кезекте фармакологиялық-кинетикалық әсерлерді бағалауға негізделуге тиіс. Мұндай тәсілдеме кортикостероидтардың терінің микроамырларының тарылуы салдарынан терінің бозаруын тудыратын қасиетімен түсіндіріледі. Мұндай қасиет теріге жабысқан әсер етуші заттың мөлшеріне байланысты және ол жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың ықтимал 2 эквиваленттік құрамдардың әсер етуші затының пайда болуын салыстыру үшін негіздеме болып табылады.

7. Қан тамырларының тарылуын талдаудың бірнеше түрінің болғанына қарамастан, жалпы әдіс әдетте препарат жойылған соң 2 сағаттан кейін бір уақытша нүктеде терінің бозаруы дәрежесін даярлықтан өткен көзі көрмейтін бақылаушының балдық шәкіл бойынша (0 – 3 немесе 0 – 4 балл) кейіннен визуалдық бағалауымен дені сау еріктілерге кортикостероидтік дәрілік препаратты 6 – 16 сағат кезеңге жергілікті жағуға негізделеді.

8. Осы талаптарда зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды салыстыру үшін 2 *in vivo* зерттеу ("доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін пилоттық зерттеу және биоэквиваленттілікті тіректік клиникалық зерттеу) жүргізу болжанады. Пилоттық зерттеу E_{max} айқындау моделінің шеңберінде "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін сипаттайды және референттік дәрілік препарат пайдаланыла отырып қана жүргізіледі. Биоэквиваленттілікті растау үшін доза әсерінің ұзақтығын бағалаудың ең қолайлы әдісі доза әсерінің мынадай 3 ұзақтықтарын пайдалануға негізделген: ED_{50} , D_1 және D_2 . Тіректік зерттеу шеңберінде зерттелетін және референттік кортикостероидтік дәрілік препараттарды салыстыру пилоттық зерттеу нәтижелері бойынша шамамен популяциялық ED_{50} эквивалентті доза әсерінің ұзақтығы деңгейінде жүргізіледі. Тіректік зерттеудің сезімталдығы референттік калибрлік стандартты доза әсерінің 2 деңгейіне қондыру арқылы белгіленеді: D_1 (доза әсерінің неғұрлым қысқа ұзақтығы бар калибрлік стандарт) және D_2 (доза әсерінің көбірек ұзақтығы бар калибрлік стандарт). Пилоттық зерттеу нәтижелері бойынша шамамен $0,5 \times ED_{50}$, ал $D_2 - 2 \times ED_{50}$ тең D_1 белгіленеді. Әрбір субъект осындай зерттеуде "детектор" рөлінде пайдаланылады,

сондықтан D_2 дозадағы фармакологиялық-кинетикалық жауаптардың D_1 дозаға қатынасы белгіленген ең аз мәнге сәйкес келетін субъектілердің деректері ғана анализге енгізілуі және *in vivo* биоэквиваленттілігін растау үшін статистикалық өңдеуге ұшырауы мүмкін.

II. Анықтамалар

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

"емге жауап бермеген субъект (*nonresponder*) – пилоттық және тіректік зерттеулердегідей шарттарда (окклюзиямен немесе окклюзиясыз) пайдаланылған референттік дәрілік препарат дозасы әсерінің бір реттік ұзақтығына жауап бермейтін субъект;

"емге жауап берген субъект (*responder*) – пилоттық және тіректік зерттеулердегідей шарттарда (окклюзиямен немесе окклюзиясыз) пайдаланылған референттік дәрілік препарат дозасы әсерінің бір реттік ұзақтығына жауап беретін субъект.

III. Фармакологиялық-кинетикалық әсерлерді зерттеу: қан тамырларының тарылуын талдау

10. Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің (бұдан әрі – мүше мемлекеттер) уәкілетті органдары (сараптау ұйымдары) эквиваленттілікті зерттеу нәтижелерін бағалау кезінде орындаушының эквиваленттілікті тері тамырларының тарылуын талдау әдісімен зерделеу кезінде зерттеулерді жүргізгеніне көз жеткізуге тиіс :

биоанализ сияқты тері тамырларының тарылуын талдау әдісін валидациялау және стандарттау;

бақылаушы ретінде – қан тамырларының тарылуын тиісті түрде бағалау мақсатында даярлықтан өткен персоналды тандау.

1. Тері тамырларының тарылуын талдау әдісін валидациялау және стандарттау

11. Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін бағалау үшін қан тамырларының тарылуын талдауды қолдану кортикостероидтердің тамырды тарылтатын қасиеттері жергілікті қолдану кезінде валидацияланған стандарттық биоанализ әдісін әзірлеу үшін пайдаланылуы мүмкін деген болжамға негізделеді. Биоанализді әзірлеу және валидациялау нәтижелері құжатпен ресімделуге тиіс.

12. Кортикостероидтік дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасын сараптау процесінде белгілі бір доза енгізілгеннен кейін қандағы кортикостероидтік дәрілік препараттың концентрациясын сандық айқындауға арналған әдістеменің ВЭЖХ немесе ГЖХ валидациялау нәтижелерін қан тамырлары тарылуының биоанализ әдістемесін

валидациялау нәтижелерімен салыстыруды жүргізу қажет. Қан тамырларының тарылауын биоталдауды пайдалану кезінде әсер етуші заттың белгілі мөлшеріне ВЭЖХ немесе ГЖХ детекторының жауабы енгізілген әсер етуші заттың мөлшеріне бақыланатын фармакологиялық-динамикалық жауаппен (бұл жағдайда жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препаратты пайдалану кезінде тамырлардың тарылуымен) алмастырылады.

13. Қандағы немесе несептегі концентрацияны типтік талдау кезінде бір құрал және "детектор" ғана пайдаланылғанда, зерттеудің әрбір субъектісі фармакологиялық-кинетикалық биоанализ әдісін пайдалана отырып, әсер етуші заттың белгілі немесе белгісіз мөлшеріне жауап беретін "детектор" рөлінде әрекет етеді. Қандағы немесе несептегі концентрацияны стандарттық талдау мен биоанализдің арасындағы іргелі ерекшеліктерге қарамастан, стандарттау мен валидациялаудың көптеген қағидаттары салыстырмалы болады.

Желілік

14. Дозаның немесе кортикостероидтік дәрілік препараттың және ол зерттейтін фармакологиялық-динамикалық әсердің арасындағы фармакологиялық-динамикалық тәуелділікті оның желілігін бағалау болған жағдайда қан тамырларының тарылуын биоталдауда қолдануға болады. "Доза – әсер" тәуелділігін сипаттаудың әртүрлі модельдерінің болатындығына қарамастан, қан тамырларының тарылуын биоталдау үшін E_{max} бағалау моделі немесе тиісті E_{max} сигмоидалдық модель қолданылады, ол мынадай формула бойынша есептеледі:

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

Кез келген дозаны (D) енгізуден болатын әсердің шамасы (E) 3 константаның мәндері: бастапқы әсер (E_0), ең жоғары әсер (E_{max}) және оны енгізу кезіндегі әсер ең жоғары әсердің (ED_{50}) жартысын құрайтын доза негізге алына отырып есептеледі.

15. *In vivo* жағдайларында қан тамырларының тарылуы ең жоғарыға жақындайды. Осылайша, биоэквиваленттілікті бағалау үшін тері тамырларының тарылуын талдау әдісін пайдалану кезінде шешуді талап ететін негізгі проблема зерттелетін препараттарды жағу кезінде терінің микротамырларына жауаптың желілік диапазонының шегінен шығу болып табылады. Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттың салыстырмалы түрдегі жоғары дозасы доза шамасы өзгерісінің интервалына қарамастан қан тамырларының тарылуына аз әсер етуі мүмкін. Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттың салыстырмалы түрдегі төмен дозалары жағдайында қан тамырларын сенімді және

қайта жаңғыртылатын тарылтуды тудыратын ең аз дозаны айқындау негізгі проблема болып табылады. Ең аз дозаны айқындау стандарттық фармакологиялық-кинетикалық қисықты құру кезінде биоаналитикалық әдістемелерді валидациялау процесінде қандағы немесе несептегі әсер етуші заттың концентрациясын мөлшерлік айқындаудың ең төменгі шегін айқындаудың аналогы болып табылады. ED_{50} , D_1 және D_2 таңдаудың дұрыстығын бағалау үшін "доза – жауап" стандарттық қисығын құру және валидациялау қажет.

16. Аналитикалық әдістемелерді стандарттық валидациялау үшін "детектор" жауабының желілігін анықтау қажет. Қан тамырларының тарылуының анализін әзірлеу кезінде де жауап желілігінің болғаны дұрыс. Қайта жаңғыртылған және референттік кортикостероидтік дәрілік препараттардың өнеркәсіптік рецептуралары "доза – жауап" қисығының платосына сәйкес келетін дозаларда қолдану үшін тіркелуі мүмкін болғандықтан, әдістеме қисықтың желілік бөлігіндегі препараттарды салыстыруды қамтамасыз ету үшін оңтайландырылуға тиіс.

17. Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттарға қатысты "доза – әсер" тәуелділігін белгілеу дәрілік препараттың зерделенетін дозасының теріге сенімді жағылуын қамтамасыз ететін тәсілді пайдалануға негізделуге тиіс. Кортикостероидтік дәрілік препараттың зерделенетін дозасының сенімді жағылуын қамтамасыз ететін мынадай әдістердің бірін пайдалануға жол беріледі:

доза әсерінің ұзақтығы әдісі;

еріту әдісі;

беттік әдіс.

Дозаны еріту және оның ұзақтығы әдістері жақсы стандартталған және қайта жаңғыртылатын әдістер болып табылады, алайда еріту әдісі препараттардың құрамындағы айырмашылықтардың ерекшеліктерін ескеруге әрқашан мүмкіндік бере бермейді. Доза әсерінің ұзақтығы әдісі жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін растау үшін неғұрлым қолайлы тәсіл болып табылады. Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттар үшін "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін белгілеу қан тамырларының тарылуы білінбейтін кезде "жауап – уақыт" қисығына арналған нүктені айқындауға мүмкіндік береді. Тұтастай алғанда, дозаның әрбір ұзақтығы жағдайында ең көп фармакологиялық-кинетикалық жауапты қадағалауға кепілдік беру үшін жауаптың уақытша серпіні бастапқы деңгейге оралғанға дейін айқындалуға тиіс.

Дұрыстық, дәлдік және сезімталдық

18. Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препарат биоанализінің дұрыстығын, дәлдігін және сезімталдығын анықтау әдіснамасын әзірлеу қан тамырларының тарылуын талдауға арналған қолайлы стандарттық қисықты

құрумен бір мезгілде жүргізілуге тиіс. Зерттеуде емделушілердің әрбір тобы үшін көрсетілген әдіснаманы әзірлеу және қан тамырларының тарылуын талдауға арналған стандарттық қисықты құру қажет. Қандағы немесе несептегі әсер етуші заттың концентрациясын стандарттық талдау сияқты осы мәліметтер субъектілері әсерге ұшырамайтын бақылау тобы және жергілікті қолдануға арналған зерделенетін кортикостероидтік препаратты қамтитын калибрлік стандарттар пайдаланыла отырып алынады. Бақылау тобындағы және калибрлік стандарттар қолданылатын сынақтардың нәтижелерін қайта жаңғырту вариация коэффициенттерін бағалауға мүмкіндік береді. Калибрлік стандарты доза әсерінің ұзақтығына негізделген жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттың фармакологиялық-динамикалық биоанализіндегі әсер етуші заттың белгілі концентрациясына "детектордың" жауабын бағалауды білдіретін стандарттық ВЭЖХ және ГЖХ-әдістемелер сияқты калибрлік стандарт жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттың стандарттық дозасын жағуды және әртүрлі ұзақтықтағы уақыт кезеңдерінің ішінде оның теріге әсерін білдіреді.

2. Қан тамырларының тарылуын бағалау

19. Эритеманы анықтау үшін аппараттық хромаметрияны немесе колориметрияны қолдану қан тамырларының тарылуын талдау шеңберіндегі субъективтік визуалдық бағалауды сандық тұрғыда айқындалатын объективтік бағалауға алмастыруға мүмкіндік береді. Мүше мемлекеттердің уәкілетті органдары (сараптау ұйымдары) қан тамырларының тарылуын талдау негізінде биоэквиваленттілікті зерттеулердегі аппараттық бағалау нәтижелерін қабылдайды. Алайда хромаметр (колориметр) өлшемдері мен визуалдық бағалаулардың арасындағы корреляцияны белгілеу арқылы тиісті валидация кезінде қан тамырларының тарылуы дәрежесін визуалдық бағалау әдісін пайдалануға рұқсат етіледі.

20. Хромаметр визуалдық бағалаумен салыстырғанда терінің бозаруына барынша жоғары сезімталдықты иеленеді.

21. Плазмадағы кортизол мөлшерінің циркадтық ырғағымен байланысты тері қан тамырларының реакциясы өзгерісінің циркадтық ырғағының болуына байланысты терінің бозаруын 2 дәйекті 24 сағаттық интервал ішінде (48 сағат) бағалау қажет. Дәрілік препарат алып тасталған немесе жағылған сәттен бастап кем дегенде 24 сағат ішінде алынған фармакологиялық-динамикалық қисық (AUEC) түріндегі алаңның мәні осы Талаптардың 51-тармағында келтірілген әдістедегі биоэквиваленттілікті бағалау үшін қолданылады.

22. Хромаметрмен өлшенген және дәрілік препаратты жақпай (бақылау тобындағы AUEC) терінің бақылау учаскелеріндегі қан тамырлары жай-күйінің бастапқы мәні бойынша түзетілген қан тамырлары тарылуы дәрежесінің көрсеткіштері зерттеу субъектілерінде:

дәрілік препаратқа сол және оң қол терісінің жауаптарында айырмашылықтың; қолтықтағы шұқыршаққа дейін немесе білекке дейін 3 – 4 см алыс орналасқан қол терісіне дәрілік препаратты жағу орнының жауабы шамасына әсердің жоқтығын растауға тиіс.

Егер жауаптарда айырманың немесе дәрілік препаратты жағу орны жауабының шамасына әсердің болуы анықталса, осы Талаптардың 59-тармағында көрсетілген клиникалық зерттеу дизайнын пайдалану қажет, оның кезінде дәрілік препаратты әрбір қолға жағу схемалары толықтырмалы болады (мысалы, зерттелудегі дәрілік препаратты бір қолға жағу орны референттік дәрілік препаратты басқа қолға жағу орнымен үйлеседі). Бұл жауаптардағы айырмашылықты немесе дәрілік препаратты жағу орны жауабының шамасына әсерді азайтуға мүмкіндік береді.

IV. "Доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін пилоттық зерттеу

23. Пилоттық зерттеудің мақсаты *in vivo* жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттың биоэквиваленттілігін негізгі (тіректік) зерттеу барысында зерделенуге тиіс "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін бағалау болып табылады. Осы зерттеу биологиялық матрицадағы әсер етуші заттың мөлшерін талдау кезіндегі стандарттық қисықты әзірлеуге ұқсас. Пилоттық зерттеудің нәтижесі *in vivo* биоэквиваленттілігін тіректік зерттеуде пайдаланылатын ED_{50} , D_1 және D_2 параметрлерін айқындау үшін қажетті "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігі туралы мәліметтерді алуға және тіректік зерттеудегі D_2 дозасы үшін АУЕС көрсеткіштерінің D_1 дозасы үшін АУЕС көрсеткіштеріне қатынасының ең төмен мәніне ықтимал сәйкес болатын субъектілердің үлестерін бағалауды жүргізуге мүмкіндік береді. Пилоттық зерттеудің нәтижелері өзгелермен қатар субъектілер тобын сипаттау факторларын, терінің бозаруын бағалау әдіснамасын, жағылған дәрілік препараттың мөлшерін қоса алғанда, зерттеу шарттарына функционалдық тәуелді болуы мүмкін болғандықтан әрбір зерттеу орталығындағы пилоттық зерттеуді зерттеудегі әрбір референттік дәрілік препарат үшін жүргізу қажет.

1. Зерттеу дизайны және талдау

24. "Доза әсерінің ұзақтығы – жауап" зерттеуі жағу учаскелерін доза әсерінің ұзақтығы бойынша рандомизациялаумен референттік кортикостероидтік дәрілік препаратқа ғана қатысты жүргізіледі. Зерттеу барысында дәрілік препараттың әсеріне ұшыраған тері учаскелерінің түсінің өзгерісіне түзетулерді есепке алу үшін дәрілік препарат әсерінің ұзақтығына қарамастан доза әсерінің 0,25-тен 6,0 сағатқа дейінгі ұзақтығын, сондай-ақ әрбір қолдағы өңделмеген бақылау учаскелеріне оның жағылуын

пайдаланады. Тиісті референттік кортикостероидтік дәрілік препараттың тасығышы (негізі) әдетте қол жетімді болмайтындықтан, өңделмеген бақылау учаскелері терінің тасығыш (негіз) жағылған жерлерін емес, өңделмеген тері учаскелерін білдіреді.

25. Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препаратқа фармакологиялық-кинетикалық жауапты хроаметриялық бағалау дәрілік препараттың дозасын әрбір жаққаннан және оны алғаннан кейін бір уақытша нүктеде емес, әртүрлі уақыт аралықтарында жүргізіледі.

26. "Доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігі туралы деректерге аралас әсерлері бар желілік емес модель тәсілдемесі немесе негізгі (тіректік) зерттеудегі биоэквиваленттілікті растау үшін доза әсері ұзақтығының жақын мәні қызметін атқаратын популяциялық ED_{50} шамасын бағалауға арналған деректерді қарапайым біріктіру әдісі қолданылады.

27. Зерттеулер 12 субъектінің қатысуымен жүргізіледі.

28. Бірнеше дозалаулар болған жағдайда пилоттық және тіректік зерттеуді ең жоғары дозадағы дәрілік препаратпен жүргізу қажет. Жергілікті қолдануға арналған дерматологиялық кортикостероидтік дәрілік препараттың ең төмен дозалары үшін биоэквиваленттілікті зерттеулердегі қосымша дозаларға арналған биовейверді мынадай 2 шарт орындалған:

дәрілік препараттың үлкен дозасы үшін адамдағы (*in vivo*) биоэквиваленттілікті зерделеудің оң нәтижелері алынған;

олардың сапалық құрамына да қатысты (Q_1 параметрі), сондай-ақ құрамның әрбір компонентінің сандық мөлшеріне де қатысты (Q_2 параметрі) референттік дәрілік препараттың тиісті дозаларымен зерттеліп отырған дәрілік препараттың неғұрлым төмен дозаларының қосымша заттары құрамының салыстырмалылығы туралы деректер ұсынылған жағдайда қолдануға рұқсат етіледі.

Референттік дәрілік препараттың тиісті дозаларына қатысы бойынша зерттеліп отырған дәрілік препараттың неғұрлым төмен дозалары үшін Q_1 және Q_2 параметрлері бойынша қосалқы заттар құрамының салыстырмалылығы талаптары орындалмаған жағдайда қосымша дозалар үшін биовейверді қолдану өтініш беруші зерттеліп отырған дәрілік препараттарды қолданудың тиімділігіне және қауіпсіздігіне құрамдар айырмасының әсері жоқтығының негіздемесін ұсынған жағдайда ғана мүмкін болады.

2. Субъектілерді зерттеуге қосу критерийлері

29. Зерттеуді жоспарлау және жүргізу кезінде субъектілерді зерттеуге қосудың мынадай критерийлері пайдаланылады:

а) субъектінің анықталған "дені сау" деген диагнозы бар;

б) жергілікті әсердегі кортикостероидтік дәрілік препаратты қолдануға жауапта субъектіде қан тамырларының білінген тарылуы байқалады (емге жауап берген субъект);

в) субъектінің қол қойылып хабардар етілген келісімінің болуы;

г) субъектінің зерттеу жүргізу шарттарын сақтауға дайындығы.

3. Субъектілерді зерттеуге қоспау критерийлері және субъектілерді зерттеуден шығарып тастау критерийлері

30. Зерттеуді жоспарлау және жүргізу кезінде субъектілерді зерттеуге қоспаудың мынадай критерийлері (сондай-ақ зерттеуден шығарып тастау критерийлері) пайдаланылады:

а) клиникалық маңызды артериялық гипертензия немесе қан айналымы жүйесінің аурулары;

б) зерттеу басталғанға дейін 1 апта ішінде және зерттеу кезінде темекі шегу;

в) зерттеу басталғанға дейінгі күні және зерттеу кезінде 500 мг асатын кофеин тұтыну (кофенің бір кесесінде 85 мг жуық кофеин болады);

г) анамнезде клиникалық маңызды алкогольдік немесе есірткілік тәуелділік;

д) зерттеу басталғанға дейін 1 ай ішінде иықтың алдыңғы жағына жағылатын жергілікті қолдануға арналған дерматологиялық дәрілік препараттарды пайдалану (фармакологиялық-кинетикалық зерттеу барысында терінің белгілі бір учаскесіне жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препаратты алдыңғы жағуды қоса алғанда);

е) жергілікті немесе жүйелі әсердегі кортикостероидтік дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар;

ж) анамнезде немесе қазіргі кездегі кез келген ауру (белсенді дерматитті қоса алғанда) немесе енгізілетін дәрілік препаратқа фармакологиялық-динамикалық жауапқа елеулі түрде әсер етуі мүмкін кез келген басқа да дерматологиялық жай-күй;

з) дәрілік препараттың тиісті дозасын терінің үстіне жағуды қамтамасыз етуге мүмкіндік бермейтін субъект қолтығының алдыңғы жағынан түкті аластау қажеттігі;

и) субъектінің осы дәрілік препараттарды босату тәртібіне (рецепт бойынша немесе рецептсіз) қарамастан қан айналымына әсер етуге қабілетті кез келген вазобелсенді дәрілік препараттарды (вазоконстрикторларды немесе вазодилататорларды) қолдануы. Нитроглицерин, гипотензивтік және антигистаминдік дәрілік препараттар, қабынуға қарсы нестероидтік препараттар (оның ішінде аспирин), жөтелге қарсы сироптар немесе өткір респираторлық вирустық инфекцияны симптоматикалық емдеуге арналған , антигистаминдік әсер ететін заттарды қамтитын сироптар және (немесе) фенилпропаноламин, сондай-ақ құрамында фентоламин бар дәрілік препараттар осындай дәрілік препараттардың мысалдары болып табылады;

к) субъект қолы терісінің түсіндегі кез келген айқын айырмашылық.

4. Субъектілерге қатысты зерттеу кезіндегі шектеулер

31. Зерттеу кезінде субъектілерге қатысты мынадай шектеулер белгіленеді:

а) қолға физикалық салмақ салуға, сондай-ақ тұтастай организмге интенсивті физикалық салмақ салуға жол берілмейді;

б) дәрілік препаратты жағу кезеңінде және терінің реакциясын бағалау кезеңінде ванна немесе душ қабылдауға жол берілмейді;

в) зерттеу басталғанға дейін 24 сағат ішінде және бүкіл зерттеу кезеңі ішінде білекке жұмсақ нысандар түріндегі косметикалық өнімдерді (кремдерді, жұмсартқыш құралдарды немесе ұқсас өнімдерді) жағуға жол берілмейді.

5. Емге жауап берген субъектілердің скрингі

32. Емге жауап бермеген субъектілерді зерттеуге қосу зерттеу нәтижелері бойынша, егер олар бар болса, зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың арасындағы нақты айырмашылықтарды табу мүмкіндігін азайтады. Сондықтан "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" пилоттық зерттеуіне және биоэквиваленттілікті тіректік зерттеуге емге жауап берген субъектілерді ғана қосу қажет.

33. Пилоттық және негізгі (тіректік) зерттеулерде хромометрдің көмегімен терінің бозаруын сандық бағалау барынша қолайлы болып есептеледі. Алайда визуалдық оқып алуға арналған баллдық шәкілдің дискреттілігіне байланысты емге жауап берген субъектінің мәртебесін айқындау визуалдық бағалауға негізделуі мүмкін. Доза әсерінің болжанатын ұзақтығы 4 сағатты (III белсенділік тобының препараттары үшін) немесе дәрілік препарат алып тасталғаннан кейін 2 сағаттан соң терінің бозаруын бағалаумен 6 сағатты құрайды. Емге жауап берген субъектіде тері түсін визуалдық бағалау кезінде түстің өзгеруі кем дегенде 1 бірлікке белгіленеді.

34. Қолтықтағы тері учаскелерін "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін зерттеулерге және емге жауап берген субъектінің мәртебесін айқындауға арналған биоэквиваленттілікті зерттеулерге пайдалану мақсатында сақтау үшін зерттеулер басқа учаскелерде жүргізіледі.

35. Зерттеу туралы есепке емге жауап берген субъектілерді айқындау критерийлерін (доза әсерінің ұзақтығын, жауаптың шамасын және зерттелетін тері учаскесін көрсетуді қоса алғанда) қосу қажет. Емге жауап берген субъектінің мәртебесі қан тамырларының тарылуының анализімен бірге алдыңғы зерттеуге қатысуымен расталуы мүмкін.

6. Талдамалық әдістеменің дәлдігін валидациялау

36. Тері учаскесінің ішінде немесе учаскелердің арасында талдамалық әдістеменің дәлдігін валидациялау осы бөлімнің 2 – 4-кіші бөлімдерінде жазылған критерийлер мен шектеулерге сәйкес келетін 4 – 6 субъектіде құжатталуға тиіс. Қолтықтың әрбір

алдыңғы бөлігіндегі өңделмеген 4 бақылау учаскесін таңдап алу қажет. Хрометрдің төрт көрсеткішін 1 сағаттың ішінде әрбір учаске үшін алу қажет.

37. Валидациялық зерттеу биоэквиваленттілікті зерттеуді жүргізетін ұйымның терінің бозаруы дәрежесін өлшеуі үшін хрометр пайдаланылатын қолайлы дәлдікті растайды. Зерттеуді дәрілік препарат енгізілгенге дейін жүргізу қажет.

38. Нәтижелерді пилоттық зерттеу туралы есепте (егер мұндай зерттеу жүргізілсе), сондай-ақ *in vivo* биоэквиваленттілігін негізгі (тіректік) зерттеу туралы есепте жазу қажет.

7. Дәрілік препараттарды окклюзиялық және окклюзиялық емес жағу

39. Жергілікті пайдалануға арналған кортикостероидтік препараттар туралы ақпаратта псориаздың немесе емделуі қиын аурулардың терапиясында окклюзиялық байламды пайдалануға жол беріледі. Кортикостероидтік препарат туралы ақпаратта (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта) осы дәрілік препараттарды окклюзиялық байламдармен пайдаланудың мүмкіндігі немесе оған жол берілмейтіндігі туралы мәліметтер келтіріледі. Егер референттік кортикостероидтік дәрілік препарат туралы ақпаратта окклюзиялық байламды пайдалануға жол берілмейтіні көрсетілсе, "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" пилоттық зерттеуі және *in vivo* биоэквиваленттілігін негізгі (тіректік) зерттеу окклюзиялық байлам пайдаланыла отырып жүргізілуі мүмкін. Алайда мұндай зерттеулер қолайлы болып табылмайды, өйткені бұған дейін жүргізілген пилоттық зерттеулерді талдау мұндай жағдайларда ED₅₀ шамасы (негізгі (тіректік) зерттеуде пайдалануға арналған доза әсерінің ұзақтығы) жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың белсенділігінің ұлғаюына қарай азаятын болады деп болжам жасауға мүмкіндік береді. "Доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін бағалау ED₅₀ қарағанда доза әсерінің аз ұзақтығы деректерін талап етеді. Доза әсерінің өте қысқа ұзақтығы зерттеу жүргізу кезінде қиындықтар тудырады және жауаптың жоғары өзгермелілігіне ықпал етеді. Осылайша, окклюзияны қолдану неғұрлым төмен белсенділігі бар (мысалы, белсенділіктің VI және VII топтары үшін) дәрілік препараттар үшін ғана орынды болады. Егер окклюзия пилоттық зерттеу үшін пайдаланылса, сол шарттарды негізгі (тіректік) зерттеуде де пайдалану қажет.

8. Дәрілік препараттарды жағу және аластау тәсілдері

40. Пилоттық және негізгі (тіректік) зерттеулерде дәрілік препаратты жағудың және аластаудың 2 тәсілінің кез келгені қолайлы болады:

а) уақыт бойынша алшақтатылған жағу және синхронды аластау, ол кезде дәрілік препарат тері учаскелеріне әртүрлі уақытта жағылады, ал бір және сол уақытта аластатылады. Қан тамырларының тарылуының бастапқы деңгейін синхрондық

өлшегеннен кейін препараттың үлгілері теріден препараттың жағылған барлық үлгілері синхронды аластатылғанға дейін 6; 4; 2; 1,5; 1; 0,75; 0,5; 0,25 сағат ішінде жағылады. Терінің бозаруын бағалау 0 (тікелей препарат аластатылғаннан кейінгі уақыт сәтінде); 2, 4, 6, 19 және 24 сағаттан кейін жүргізіледі;

б) синхрондық жағу және уақыт бойынша алшақтатылған аластау, ол кезде дәрілік препарат тері учаскелеріне бір және сол уақытта жағылады, ал әртүрлі уақытта аластатылады. Қан тамырларының тарылуының бастапқы деңгейін синхрондық өлшегеннен кейін препараттың үлгілері бір мезгілде жағылады және содан соң жағылғаннан кейін 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4; 6 сағат өткен соң аластатылады. Алайда терінің бозаруын бағалау препарат жағылған соң 6, 8, 11, 24 және 28 сағаттан кейін жүргізіледі.

9. Зерттеу субъектілерінің зерттеуге қатысуы кезіндегі белсенділігін стандарттау

41. Субъектілерде зерттеудің барлық кезеңдері және рәсімдері әр күні шамамен бір және сол сағатта басталуға тиіс (1 сағат шегіндегі ауытқуға жол беріледі).

Рұқсат етілмеген дәрілік препараттарға қатысты жеткілікті жуып тазарту кезеңінің сақталуына тексеру жүргізілуіне тиіс.

42. Зерттеу субъектісінің қолтығы дәрілік препараттың тиісті түрде жағылуына немесе фармакологиялық-кинетикалық жауапты бағалауға кедергі келтіруге қабілетті кез келген ластанулардан немесе қатты бөлшектерден азат болуға тиіс. Әсер етуші заттың абсорбция процесіне және фармакологиялық-динамикалық жауаптың дәрілік препаратқа ықтимал әсеріне байланысты теріге тазарту жүргізу ұсынылмайды. Қажет болған жағдайда тазартуды дәрілік препарат жағылғанға дейін кемінде 2 сағат бұрын жүргізу қажет. Егер теріні тазарту жүргізілсе, онда оның жүргізілгені туралы ақпарат зерттеу туралы есепте қамтылуға тиіс.

43. Зерттеу жүргізу шарттарына (окклюзиямен немесе окклюзиясыз) қарамастан баттастырып жағудың алдын алу және тері учаскесінен жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препаратты аластау үшін окклюзиялық байлам әсерін тудырмайтын қорғаныштық құралды пайдалану ұсынылады. Өңделмеген бақылау учаскелерінің немесе басқа да зерттелетін учаскелердің абайсыз контаминациясын болдырмау мақсатында қорғаныштық материал мен кез келген дәрілік препараттың арасындағы байланысқа жол бермеу туралы әрекет ету қажет.

44. Терінің учаскелері шынтақ шұқыршағынан немесе білектен кемінде 3 – 4 см алыс болуға тиіс.

45. Референттік дәрілік препарат қолтықтың алдыңғы (ішкі) жақтарына бірдей алаңдағы тері учаскелеріне жағылады. Пилоттық зерттеуге арналған доза әсерінің болжамды ұзақтығы 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4 және 6 сағатты құрайды, бірақ

зерттелудегі кортикостероидтік дәрілік препаратқа қарай өзгеруі мүмкін. Дәрілік препараттың 8 дозасы (яғни терінің дәрілік препарат жағылған 8 учаскесі (терінің белсінді учаскелері)) зерттеу субъектісінің 2 қолының арасында тең бөлінуге тиіс.

46. Дәрілік препараттың санын, тері учаскесінің мөлшерін, сондай-ақ учаскелердің арасындағы қашықтықты зерттеу орталығы айқындауға тиіс. Зерттеу шеңберінде, егер арнайы түрде өзгеше негізделмесе, тері үстіне және диаметрі 1 см учаскеге $2 - 10 \text{ мг/см}^2$ доза пайдаланылады. Учаскелер тері бетінің (мысалы, васкуляризация, мендердің және т.б. болуы) жарамдылығына және қолдың ұзындығына қарай қатардағы орталықтар арасында 2,5 см қашықтықта немесе шахмат тәртібімен орналасуға тиіс. 2 көршілес учаскелердің қан тамырларын тарылтатын жауаптары бөгелетін және зерттеуші зерттелетін әр учаскеге берілетін қан тамырларын тарылтатын жауаптарды ажырата алмайтын осы субъектілерді талдаудан алып тастау қажет.

47. Хрометр өлшемдерінің негізінде субъектіні зерттеуге қосу хрометр әр қолдағы терінің өңделмеген бақылау учаскелерін бағалағаннан кейін жүргізіледі.

48. Әртүрлі әсер ету ұзақтығы бар 8 доза жағылатын учаскелер және өңделмеген 4 бақылау учаскесі кездейсоқ түрде субъектіде таңдап алынған 12 учаскенің арасында бөлінеді, бұл ретте субъектінің әр қолында 6 учаске: 2 өңделмеген бақылау учаскесі және кортикостероидтік дәрілік препарат жағылған 4 учаске орналасуға тиіс.

49. Визуалдық бағалауы бар зерттеулерде өңделмеген бақылау учаскелерін бөлу талап етілмейді, өйткені бағалау өңделген учаскені және қоршаған теріні визуалдық салыстыруды болжайды. Әртүрлі әсер ету ұзақтығы бар кортикостероидтік дәрілік препараттың 8 дозасы субъектінің екі қолының арасында кездейсоқ түрде бөлінеді, бұл ретте субъектінің әр қолында кортикостероидтік дәрілік препарат жағылған 4 учаске болуға тиіс.

50. Қадағалау кезеңінің соңында фармакологиялық-кинетикалық жауапты өлшердің алдында жағылғаннан кейін қалған жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препаратты терінің бетінен мынадай тәсілдердің кез келгенімен мұқият аластау қажет:

а) дәрілік препараттың қалдықтарын аластау үшін құрғақ мақта тампонымен дәйекті түрде 3 рет сорғызу. Бұл тәсіл кейіннен синхронды аластау арқылы дәрілік препаратты әртүрлі уақытта жаққан кезде, сондай-ақ кейіннен әртүрлі уақыт аралығында аластау арқылы кортикостероидтік дәрілік препаратты синхрондық жағу кезінде жарамды болады;

б) терінің барлық учаскелерін жұмсақ жуғыш құралмен және сумен жуу, учаскелерді абразивтік емес сүлгімен құрғатқанша сорғызу және бағалаудың алдында кемінде 5 минут ішінде ауада кептіру. Егер 5 минут өткеннен кейін субъектінің терісінде көзге көрінетін тері ақаулары анықталса, бағалау үшін көбірек уақыт талап етіледі. Бұл тәсіл кейіннен синхрондық аластау арқылы кортикостероидтік дәрілік

препаратты әртүрлі уақытта жағу кезінде жарамды болады. Қолды тазарту жұмсақ жуғыш құралдың ең аз мөлшері қолданыла отырып жүргізіледі (мысалы, сұйық жуғыш заттың 1 тамшысы қолдың ылғал беттерінде көпіртіледі, содан соң шайылып тасталады).

51. Дозаның әсер етуінің барлық ұзақтықтары үшін кейіннен синхронды аластау арқылы дәрілік препаратты әртүрлі уақытта жағу кезінде терінің бастапқы түсін және әрбір осындай учаскеде және өңделмеген бақылау учаскесінде терінің бозаруын бағалау доза әсерінің ең көп ұзақтығын иеленетін дәрілік препаратты жағардың алдындағы 1 сағат ішінде және № 1 қосымшаға сәйкес схема бойынша дәрілік препарат аластатылғаннан кейін 0, 2, 4, 6, 19 және 24 сағат өткеннен кейін жүргізіледі. "0" нүктесі кортикостероидтік дәрілік препаратты аластау сәтіне сәйкес келеді.

Дозалар әсерінің барлық ұзақтықтары үшін әртүрлі уақыт аралықтарында кейіннен аластау арқылы кортикостероидтік дәрілік препаратты барлық учаскелерге бір мезгілде жағу кезінде терінің бастапқы түсін және әрбір осындай учаскеде және өңделмеген бақылау учаскесінде терінің бозаруын бағалау кортикостероидтік дәрілік препаратты белсенді учаскелерге жағудың алдындағы 1 сағат ішінде және № 2 қосымшаға сәйкес схема бойынша кортикостероидтік дәрілік препаратты жаққан соң 6, 8, 11, 24 және 28 сағат өткеннен кейін жүргізіледі. "0" нүктесі кортикостероидтік дәрілік препаратты жағу сәтіне сәйкес келеді.

Жағу мен аластаудың кез келген әдісі үшін оңтайлы бағалау уақыты нақты кортикостероидтік дәрілік препарат және терінің зерттелетін учаскесі үшін әсерді бағалау кестесін түзетуді талап етуі мүмкін. Кез келген әдіс үшін 17 және 24 сағаттың арасында нәтижені кемінде бір бағалау бойынша орындауды жоспарлау қажет.

10. Деректерді талдау және фармакологиялық-динамикалық модельдеу

52. Әрбір "терінің бозаруы – уақыт" профилі үшін хрометрдің бастапқы көрсеткіштерін (жағылған учаскелер және жағусыз бақылау учаскелері үшін) осы учаскедегі бастапқы деңгейге қатысты түзету талап етіледі. Бастапқы деңгейге қатысты түзетуден кейін кортикостероидтік дәрілік препаратты жағудың әрбір учаскесі үшін хрометрдің көрсеткіштерін бастапқы деңгейге қатысты түзетумен дәл сол қолдағы 2 бақылау учаскесінен алып орта мән бойынша түзету қажет (№4 қосымшаның 1 – 3-кестелері).

Бастапқы деңгейге және бақылау учаскелеріне қатысты түзетілген доза әсерінің әрбір ұзақтығы үшін (№4 қосымшаның 1 және 4-кестелері) жауап қисығының (AUEC) астындағы алаңдардың бірін трапеция әдісімен есептеу қажет:

$AUEC_{0-24}$ дәрілік препаратты кейін синхрондық аластау арқылы әртүрлі уақытта жағу кезінде;

AUEC₆₋₂₈ дәрілік препаратты әртүрлі уақыт аралығында кейіннен аластау арқылы барлық учаскелерге бір мезгілде жағу кезінде. Әдетте AUEC дәрілік препарат жағылғаннан кейін доза әсерінің 28 сағатқа дейінгі ең ұзақ ұзақтығы үшін есептеледі.

53. "Доза әсерінің ұзақтығы – уақыт" деректері үшін қисықты доза әсерінің әрбір ұзақтығы үшін субъектілер бойынша орташаландырылған деректерді пайдалану арқылы қиыстырып келтіруге жол берілмейді. Қисықты қиыстырып келтіруді барлық субъектілерге қатысты қадағалаулардың барлық нәтижелері бойынша жүзеге асыру қажет.

Модельдеуге арналған бағдарламалық қамтамасыз ету 12 субъектінің жалпыланған деректері үшін ED₅₀ және E_{max} бағалауға мүмкіндік беруге тиіс. Қисықты қиыстырып келтірудің мынадай әдістеріне жол беріледі:

тиісті бағдарламалық қамтамасыз етуді пайдалана отырып (№1 қосымшаның 1-суреті) аралас әсерлері бар желілік емес модельдің (популяциялық модель) болжамындағы қисықты қиыстырып келтіру. Аралас әсерлері бар желілік емес модельде ішкі және дарааралық өзгермелілік ескеріледі;

барлық субъектілердің жеке қадағалауларын қорыта отырып ең аз шаршылар әдісімен (деректерді қарапайым біріктіру әдісі) желілік емес регрессия болжамындағы қисықты қиыстырып келтіру.

54. Модельдеу деректерін бағалау нәтижелері бойынша негізгі (тіректік) зерттеуде пайдалану үшін мыналар айқындалады:

ED₅₀ – ең көп жауаптың жартысына сәйкес келетін доза әсерінің ұзақтығы;

D₁ – шамамен ED₅₀ жартысына сәйкес келетін доза әсерінің ұзақтығы;

D₂ – шамамен ED₅₀ екі еселенген мәніне сәйкес келетін доза әсерінің ұзақтығы.

ED₅₀ бақыланатын мәні негізгі (тіректік) зерттеуде пайдаланылатын ED₅₀ мәнін алу үшін 15 минутқа дейін дөңгелектенуі мүмкін. Қадағаланатын ED₅₀-ның 0,25 – 0,5 құрайтын D₁, және қадағаланатын ED₅₀-ның 2 – 4 құрайтын D₂ негізделген "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін растау қолайлы болып табылады. ED₅₀ аз мәні бар белсенді кортикостероидтік дәрілік препараттар үшін осы ұсынымдарды түзету қажет. Бұл мәндер ең ұзақ жауаптың шамамен тиісінше 33 % және 67 % құрай отырып ED₅₀ қамтиды және "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" қисығының сезімтал бөлігін тудырады.

55. Визуалдық әдіспен алынған деректер үшін:

әрбір "қан тамырларының тарылуы – уақыт" профилі үшін әсер қисығының (AUEC) астындағы алаңның;

осы Талаптардың 54-тармағына сәйкес "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігінің;

ED₅₀, D₁ және D₂ көрсеткіштерінің есебі жүргізіледі.

56. Егер демеуші Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларының 26-тармағына сәйкес *in vivo* биоэквиваленттілікті негізгі (тіректік) зерттеу жүргізілгенге дейін әдістемені валидациялауға, "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" профиліне немесе "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" пилоттық зерттеуінің басқа да аспектілеріне қатысты мәселелерді талқылауды жоспарласа, клиникалық зерттеудің демеушісі ED₅₀, D₁ және D₂ мәндеріне сараптама жүргізу үшін мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарына (сараптау ұйымдарына) деректерді және пилоттық зерттеу нәтижелерінің түйіндемесін беруге, сондай-ақ мүше мемлекеттердің заңнамасына сәйкес ғылыми және тіркеу алдындағы консультация шеңберінде оларды бағалау үшін негізгі (тіректік) зерттеудің болжамды хаттамасын ұсынуға құқылы.

Пилоттық зерттеу нәтижелерін беру кезінде демеуші фармакологиялық-динамикалық анализге енгізілмеген барлық мәліметтерді негіздей отырып барлық зерттеу нәтижелерін қосуға құқылы.

Демеуші пилоттық зерттеусіз негізгі (тіректік) зерттеуді жүргізу үшін жергілікті қолдануға арналған зерттелетін кортикостероидтік дәрілік препараттың "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігі туралы жеткілікті мәліметтерді иеленетіні туралы шешім қабылдауға құқылы. Аталған шешім клиникалық орталықтың шарттарында тиісті референттік дәрілік препараттың ED₅₀, D₁ және D₂ белгілі мәндеріне негізделуге тиіс, бұл қолайлы негізгі (тіректік) зерттеудің ажырамас бөлігі болып табылады. Аталған шешімді мақұлдату мақсатында демеуші Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларының 26-тармағына сәйкес ғылыми немесе тіркеу алдындағы консультация үшін мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарына (сараптау ұйымдарына) өтініш жасауға құқылы.

Компьютерлік деректер ұсыну форматы

57. Бастапқы деңгейге қатысты түзетілген бастапқы хроаметриялық деректер, бастапқы деңгейге қатысты түзетілген деректер, өңделмеген бақылау учаскелерінің деректері және АУЕС деректері кесте форматындағы жеке файлдар түрінде ұсынылуға тиіс (үлгілері № 3 қосымшада ұсынылған).

V. *In vivo* биоэквиваленттілігін негізгі (тіректік) зерттеу

58. Негізгі (тіректік) зерттеудің мақсаты референттік кортикостероидтік дәрілік препаратқа сәйкес келетін зерттелудегі кортикостероидтік дәрілік препараттың биоэквиваленттілігін *in vivo* шарттарында растау болып табылады. Осы Талаптарда субъектілерді деректер анализіне қосудың шарты болып табылатын "доза әсерінің

ұзақтығы – жауап" тәуелділігі үшін ең төменгі қатынас айқындалған. Сондықтан тұтастай алғанда негізгі (тіректік) зерттеу мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарымен (сараптау ұйымдарымен) ғылыми консультация жүргізбей басталуы мүмкін.

1. Зерттеу дизайны

59. Зерттелетін және пилоттық зерттеуде белгіленген ED_{50} популяциялық мәніне негізделген референттік кортикостероидтік дәрілік препараттардың бір күн шегіндегі бір реттік дозалары әсерінің ұзақтықтарын қайталаумен биоэквиваленттілікке фармакологиялық-динамикалық зерттеу жүргізу зерттеудің стандарттық дизайны болып табылады.

60. Референттік кортикостероидтік дәрілік препарат үшін D_2 және D_1 дозаларындағы АУЕС көрсеткіштері жеке қатынасының ең төменгі мәні 1,25 құрауға тиіс. Осы критерийге сәйкестік шамамен популяциялық ED_{50} жартысына сәйкес келетін D_1 және шамамен екі еселенген популяциялық ED_{50} сәйкес келетін D_2 дозасындағы референттік кортикостероидтік дәрілік препаратты қайталап жағумен айқындалады.

61. Зерттеуге бағалауға жарамды 40-тан 60 дейінгі, яғни осы Талаптардың 31-34, 68-тармақтарына сәйкес "емге жауап берген субъект" және "детектор" критерийлерін қанағаттандыратын субъектілерді қосу қажет.

2. Қосу критерийлері

62. Зерттеуге осы Талаптардың IV бөлімінің 2-кіші бөлімінде сипатталған қосу критерийлері қолданылады.

3. Субъектілерді зерттеуге қоспау критерийлері және субъектілерді зерттеуден шығару критерийлері

63. Зерттеуге осы Талаптардың IV бөлімінің 3-кіші бөлімінде сипатталған қоспау критерийлері және шығару критерийлері қолданылады.

4. Субъектілерге қатысты зерттеу кезіндегі шектеулер

64. Зерттеудің осы Талаптардың IV бөлімінің 3-кіші бөлімінде сипатталған шектеулері болады.

5. Емге жауап берген субъектілердің скрингі

65. Жауапқа қатысушыларды зерттеу (емге жауап берген субъектілердің скрингі) осы Талаптардың IV бөлімінің 5-кіші бөлімінде сипатталған.

6. Аналитикалық әдістеменің дәлдігін валидациялау

66. Аналитикалық әдістеменің дәлдігін валидациялау осы Талаптардың IV бөлімінің 6-кіші бөлімінде сипатталған.

7. Зерттеу субъектілерінің зерттеуге қатысу кезіндегі белсенділігін стандарттау

67. Зерттеу субъектілерінің зерттеуге қатысу кезіндегі белсенділігін стандарттау осы Талаптардың IV бөлімі 9-кіші бөлімінің талаптарына сәйкес орындалады.

68. Төмендегі ұсынымдарға сәйкес әрбір субъектінің қолтығының алдыңғы жағы терісінің учаскелеріне жағылған зерттелетін дозалар әсерінің ұзақтығын кездейсоқ түрде бөлу қажет. Жағу учаскелері осы Талаптардың 39-тармағында келтірілген нұсқауларға және пилоттық зерттеу нәтижелеріне сәйкес окклюзиялы немесе окклюзиясыз болуы мүмкін. Хроаметриялық бағалаулардың негізінде зерттеулер жүргізу кезінде әр қолда терінің өңделмеген бақылау учаскелерін де қалдыру қажет.

Дозаның әсер ету ұзақтығы айқындалған учаскелер және әрбір қолдағы бақылау учаскелері мыналарды:

пилоттық зерттеудегі референттік дәрілік препарат үшін айқындалған шамамен ED₅₀ сәйкес келетін доза әсерінің ұзақтығымен зерттелетін дәрілік препараты бар учаскелерді (әр қолға 2 учаске);

зерттелетін дәрілік препарат үшін де шамамен ED₅₀ сәйкес келетін доза әсерінің ұзақтығымен референттік дәрілік препараты бар учаскелерді (әр қолға 2 учаске);

референттік дәрілік препарат дозасының аз әсер ету ұзақтығы бар учаскені (қолға 1 учаске);

референттік дәрілік препарат дозасының (D₁) көбірек әсер ету ұзақтығы бар учаскені (қолға 1 учаске);

жағусыз бақылау учаскелерін (әр қолға 2 учаске) қамтуға тиіс.

Зерттелетін учаскелердің жалпы саны 16 құрайды (әр қолға 8 учаскеден). Жоғарыда көрсетілгендей, 8 жағуды рандомизирлеу қажет. Әр қолға жағу схемасы сәйкес болуға тиіс, яғни D₂ D₁-ге сәйкес болып табылады, референттік дәрілік препаратты жағу учаскелері зерттелетін дәрілік препаратты жағу учаскелеріне сәйкес, сондай-ақ бақылау учаскелері сәйкес болады. Мысалы, референттік дәрілік препаратты бір қолдағы терінің белгілі бір учаскесіне жағу референттік дәрілік препаратты басқа қолдағы терінің тиісті учаскесіне жағуды болжайды. Бір қолдағы терінің учаскесін бақылаулық ретінде айқындаған жағдайда екінші қолдағы тиісті учаске де бақылаулыққа айналады.

Әрбір нақты субъект үшін дозалар әсерінің ұзақтықтарын жағудың репрезентативтік дәйектілігі ретінде мынадай тәртіпті пайдалануға жол беріледі:

Шынтақ шұқыршағы	
сол қол	оң қол

D1	D2
ИП	РП
К	К
РП	ИП
К	К
ИП	РП
D2	D1
РП	ИП
Білек	
Ескертпе. ИП – зерттелетін дәрілік препарат; РП – референттік дәрілік препарат; К – бақылау учаскесі;	

69. Дәрілік препараттарды теріге жағу учаскелерінің дәл схемасын сипаттау, яғни учаскелерді дене осіне қатысы бойынша медиальді (ульнарлы) және латеральді (радиалды) орналастыру, сондай-ақ учаскелерді бір-біріне қатысы бойынша жоғары және төмен орналастыру демеушінің міндеті болып табылады.

70. ED₅₀, D₁ және D₂ дозалары әсерінің ұзақтығын бағалау үшін дәрілік препаратты жағу және синхрондық аластау уақыты бойынша алшақтатылған әдіс немесе дәрілік препаратты синхрондық жағу және пилоттық зерттеуде пайдаланылған әдіснамаға сәйкес аластау уақыты бойынша аластатылған әдіс пайдаланылады.

Уақыт бойынша алшақтатылған жағу және доза әсерінің кез келген ұзақтығы және өңделмеген бақылау учаскелері үшін синхрондық аластау кезінде бастапқы бағалау барынша ұзақ әсер ету дозасы бар дәрілік препаратты жағардың алдында және дәрілік препарат аластатылғаннан кейін 0, 2, 4, 6, 19 және 24 сағат өткен соң 1 сағаттың ішінде жүргізіледі. Іс жүзіндегі уақыт дозалау уақытына және жергілікті қолдануға арналған зерттелетін кортикостероидтік дәрілік препаратқа байланысты болады. "0" нүктесі дәрілік препаратты аластау сәтіне сәйкес келеді.

Дозаның және өңделмеген бақылау учаскелерінің кез келген ұзақтығы үшін синхрондық жағу және уақыт бойынша алшақтатылған жою кезінде бастапқы бағалау дәрілік препаратты белсенді учаскелерге жағардың алдында 1 сағат ішінде жүргізіледі, терінің бозаруы дәрілік препарат жағылғаннан кейін және 6, 8, 11, 24 және 28 сағаттан соң бағаланады. Іс жүзіндегі уақыт дозалау уақытына және зерттелудегі кортикостероидтік дәрілік препаратқа тәуелді болады. "0" нүктесі дәрілік препаратты жағу сәтіне сәйкес келеді. Егер белгілі бір дәрілік препарат үшін D₂ мысалы 4 сағатты құраса, дәрілік препарат жағылған терінің барлық учаскелерінде және бақылау учаскелерінде бастапқыдан кейінгі алғашқы бақылау 4 сағаттан кейін жүргізіледі. Кез келген әдіс үшін 17 сағат пен 24 сағаттың арасында кем дегенде 1 бағалауды жоспарлау қажет.

8. Деректерді талдау және статистикалық талдау

Деректерді талдау

71. Әрбір "терінің бозаруы – уақыт" профилі үшін хроаметрдің бастапқы көрсеткіштерін (жағылған дәрілік препараты бар учаскелер және жағусыз бақылау учаскелері үшін) осы учаскедегі бастапқы мәнге түзету қажет. Бастапқы деңгейге қатысты түзетумен дәл сол қолдағы 2 бақылау учаскесінің орташа мәні бойынша бастапқы деңгейге қатысты түзетуден кейін дәрілік препарат жағылған әрбір учаскеге түзету жүргізу қажет (осы Талаптарға № 4 қосымшаның 1 – 4-кестелері).

Бақылау учаскелеріндегі әсер ұзақтығының бастапқы деңгейіне қатысты түзетілген әрбір доза үшін АУЕС есептеп шығару қажет (№ 4 қосымшаның 3 – 6-кестелері):

АУЕС(0-24) кейіннен синхрондық аластаумен препаратты әртүрлі уақытта жағу үшін;

АУЕС(D2-28) кейіннен әртүрлі уақытта аластаумен препаратты синхрондық жағу үшін (D2 уақытынан 28 сағатқа дейін).

Деректер анализіне "детекторлардың", яғни АУЕС мәндері D1 және D2 әсерінің екі ұзақтығы үшін теріс болып табылатын және №4 қосымшаның 6-кестесінде және №5 қосымшаның кестесінде сипатталған "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" критерийіне жауап беретін субъектілердің деректерін ғана қосуға жол беріледі.

"Доза әсерінің ұзақтығы – жауап" критерийі:

$$\frac{D_2 \text{ сәтіндегі АУЕС}}{D_1 \text{ сәтіндегі АУЕС}} \geq 1,25$$

мұнда:

D_2 сәтіндегі АУЕС = $0,5 \times (D_2 \text{ сәтіндегі АУЕС (сол қол)} + D_2 \text{ сәтіндегі АУЕС (оң қол)})$;

D_1 сәтіндегі АУЕС = $0,5 \times (D_1 \text{ сәтіндегі АУЕС (сол қол)} + D_1 \text{ сәтіндегі АУЕС (оң қол)})$.

72. Деректерді талдау деректердің толық жиынтығы бар, яғни зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың және бақылау учаскелерінің D_1 және D_2 екі реттік бағалауларының және төрт реттік бағалауларының нәтижелері туралы деректері бар субъектілерге қатысты жүргізіледі.

73. Биоэквиваленттілікті бағалау зерттелетін және референттік дәрілік препараттар үшін шамамен ED50 тең доза әсерінің ұзақтығы кезінде осы Талаптардың 71-тармағына сәйкес есептелген АУЕС мәндеріне негізделуге тиіс (осы Талаптардың 68-тармағында көрсетілген учаскелерді).

74. Емге жауап бермеген субъектілердің деректерін қоса алғанда, зерттеудің барлық деректерін ұсыну қажет. Биоэквиваленттілікті бағалауда пайдаланылмайтын кез келген деректерді негіздемемен сүйемелдеу қажет (мысалы: "емге жауап бермеген субъект", "көршілес учаскелердегі қан тамырларын тарылтатын әсерлерді тоқтату" және т.б.).

Статистикалық талдау

75. Статистикалық талдау өзгертілмеген деректерді пайдалануды талап етеді, өйткені зерттелетін және референттік дәрілік препараттар үшін бастапқы деңгейге қатысты және өңделмеген бақылау учаскесіне қатысты есептелген АУЕС мәндері, әдетте, теріс болып табылады, бірақ кейде оң болуы да мүмкін. Оң және теріс мәндердің болуы стандарттық статистикалық түрлендірулерді пайдаланудан арылтады. Есептеудің жақындатылған әдістерін қолдануға жол берілмейді (мысалы, зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың орташа мәндерінің әртүрлілігі үшін сенімгерлік интервалды есептеу және осы сенімгерлік интервалдың шекаралары қатынастарын есептеп шығару және референттік препараттың орташа мәнін бағалау). Түрлендірілмеген деректер үшін дәл сенімгерлік интервалды есептеудің ең қолайлы әдістемесі Locke C.S. бойынша есептеу әдістемесі болып табылады.

76. Locke C.S. әдістемесі бойынша №5 қосымшаға сәйкес зерттелетін препараттың орташа АУЕС-інің референттік препаратқа арналған орташа АУЕС-ке қатынасы үшін 90 % сенімгерлік интервалды есептеп шығару қажет (4 қайталаудың орташа мәні).

77. Қазіргі кезде биоэквиваленттілікті тану шекаралары белгіленбеген. Ұсынылған деректерді бағалау кезінде биоэквиваленттілікті танудың 80,00 – 125,00%-ға қарағанда неғұрлым кең, стандарттық болып табылатын шекараларын пайдалану талап етілуі мүмкін, ол деректерді бағалау мерзімін ұлғайтуы мүмкін.

78. Зерттеу туралы есеп терінің нақты учаскелеріне әсердің әрбір ұзақтықтағы дозасын жағуды және бақылау учаскелерін айқындайтын рандомизациялық кодты қамтуға тиіс.

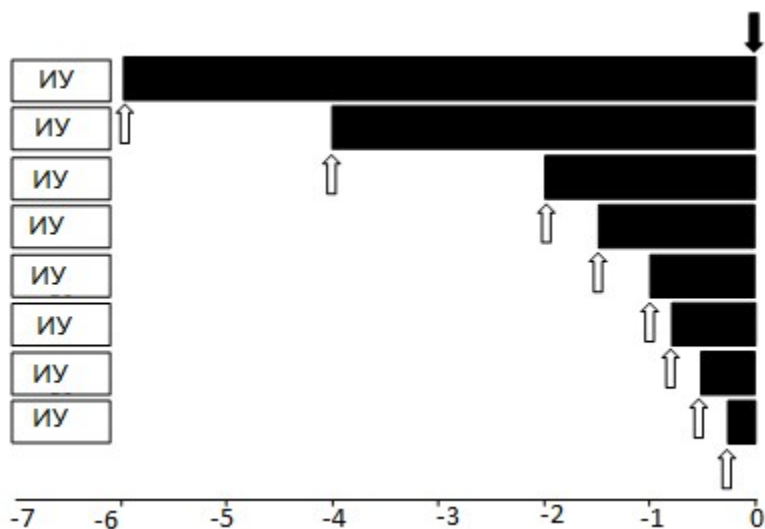
Компьютерлік деректерді ұсыну форматы

79. Бастапқы хромаметриялық деректер, бастапқы деңгейге қатысты түзетілген деректер, бастапқы деңгейге қатысты түзетілген және өңделмеген бақылау учаскелерінің деректері мен АУЕС деректері кесте форматындағы жеке файлдар түрінде орналастырылуға тиіс (үлгілері № 4 қосымшада ұсынылған).

Жергілікті қолдануға
арналған кортикостероидтік
дәрілік препараттардың
биоэквиваленттілігіне
фармакологиялық-
кинетикалық және
клиникалық зерттеулер
жүргізуге қойылатын

Дәрілік препаратты жағумен және синхрондық аластаумен уақыт бойынша алшақтатылған пилоттық зерттеудің ұсынылатын хаттамасының

СХЕМАСЫ



1-сурет

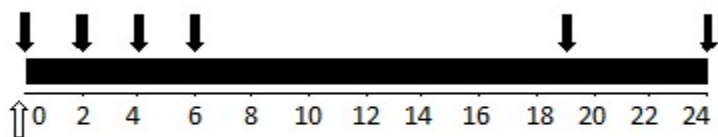
Терінің бастапқы түсін, дәрілік препаратты жаққаннан және аластағаннан кейінгі терінің түсін бағалау графигі

Ескертпе. -7...0 – дәрілік препаратты аластағанға дейінгі уақыт (сағ);

ИУ – тері тамырларының тарылуының бастапқы деңгейі;

– дәрілік препаратты жағу;

– дәрілік препаратты аластау.



2-сурет

Терінің бозаруын бағалау графигі

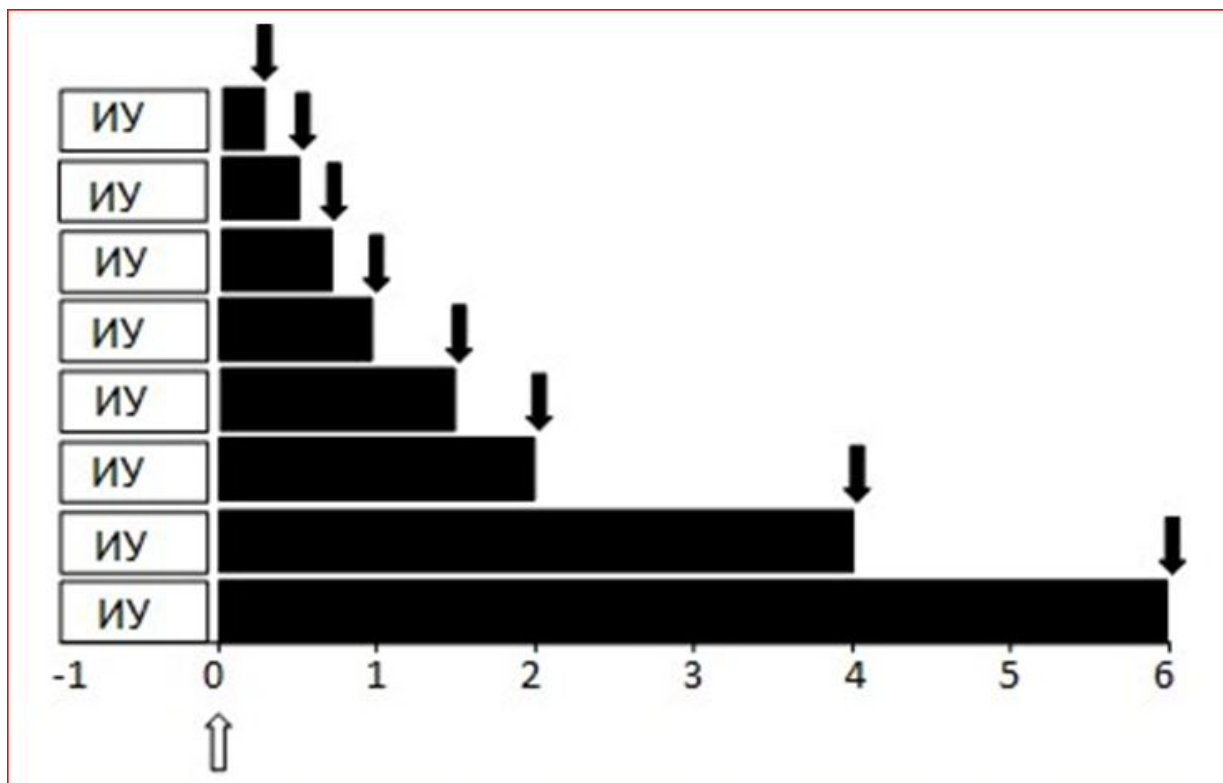
Ескертпе. 0...24 – дәрілік препараттан кейінгі уақыт (сағ);

- дәрілік препаратты аластау уақыты;
- нәтижелерді бағалау уақыты.

Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптарға
№ 2 ҚОСЫМША

Дәрілік препаратты синхрондық жағумен және уақыт бойынша алшақтатылған аластаумен пилоттық зерттеудің ұсынылатын хаттамасының

СХЕМАСЫ

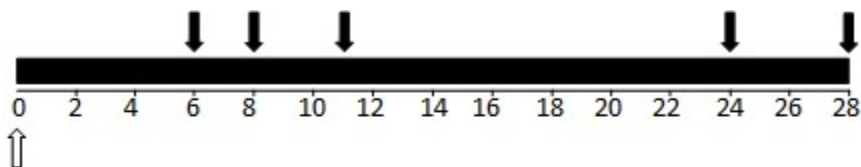


1-сурет

Терінің бастапқы түсін, дәрілік препаратты жаққаннан және аластағаннан кейінгі терінің түсін бағалау графигі

Ескертпе. -1...6 – дәрілік препаратты жаққаннан кейінгі уақыт (сағ);
ИУ – тері тамырларының тарылуы дәрежесінің бастапқы деңгейі;

- дәрілік препаратты жағу;
- дәрілік препаратты аластау.



2-сурет

Терінің бозаруын бағалау графигі

Ескертпе. 0...28 – дәрілік препаратты жаққаннан кейінгі уақыт (сағ);
– дәрілік препаратты жағу уақыты;

Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптарға
№ 3 ҚОСЫМША

Пилоттық зерттеу нәтижелерін кестемен және графикпен ұсыну МЫСАЛЫ

1. Кортикостероидтік дәрілік препаратты кейіннен синхрондық аластаумен әртүрлі уақытта енгізу кезіндегі және әртүрлі уақыт аралығында кейіннен аластаумен барлық учаскелерге бір мезгілде енгізу кезіндегі зерттеулер бірдей қолайлы болады.

2. Осы Қосымшада дәрілік препаратты жақпастан әрбір қолдағы 2 бақылау учаскесі ғана пайдаланылған зерттеудің нәтижелері келтірілген. Қолдың қалған учаскелеріндегі тері түсінің мәндерін түзету дәл сол қолға дәрілік препаратты жағумен учаске терісі түсінің әрбір мәнінен осы 2 бақылау учаскелерін тері түсінің орташа мәнін шегеру жолымен жүргізілді.

3. 1-кестеде бір зерттеу субъектісі үшін 24 сағат ішіндегі хрометриялық деректер көрсетілген. Бастапқы деңгейге түзетуі бар деректер 2-кестеде көрсетілген. Бастапқы деңгейге түзетуден кейін дәрілік препаратты жақпай бақылау учаскелері бойынша

түзетілген бастапқы деңгейге түзетуі бар деректер және $AUEC_{(0-24)}$ деректері 3-кестеде көрсетілген. 3-кестеде келтірілген мысалда дәрілік препарат жағудың әрбір учаскесі дәрілік препаратты жақпастан бақылау учаскесіне қатысты түзетілді.

4. 4-кестеде $AUEC_{0-24}$ мәндері көрсетілген. E_{max} моделіне арналған қисықты жалпыланған деректерге қиыстырып келтіру 1-суретте көрсетілген.

1-кесте

Зерттеу субъектісі үшін хрометр көрсеткіштерінің мәні

Субъект	Доза әсерінің ұзақтығы, сағ	Учаске (дәрілік препарат пен өңделген/өңделмеген)	Бастапқы деңгей	Дәрілік препарат аластатылғаннан кейінгі сағаттар					
				0	2	4	6	19	24
1	0,25	өңделмеген	9,86	9,99	10,10	9,52	10,03	10,40	9,65
1	0,25	өңделген	10,36	9,89	10,38	10,32	10,51	10,86	10,04
1	0,5	өңделмеген	9,27	8,20	9,78	8,54	9,61	9,87	9,59
1	0,5	өңделген	9,59	8,77	9,35	9,27	8,78	10,87	9,59
1	0,75	өңделмеген	8,45	8,75	8,24	8,16	8,92	8,43	8,22
1	0,75	өңделген	8,46	8,66	8,53	8,04	8,26	8,72	8,56
1	1	өңделмеген	9,00	9,63	8,45	8,03	8,94	9,33	9,66
1	1	өңделген	8,52	8,80	8,87	8,53	8,05	8,66	8,21
1	1,5	өңделмеген	9,44	9,39	9,46	9,27	9,92	9,59	9,01
1	1,5	өңделген	9,59	9,60	9,99	9,93	9,18	10,23	9,24
1	2	өңделмеген	10,12	10,13	9,50	9,93	9,39	10,95	10,84
1	2	өңделген	10,28	10,25	10,68	10,15	10,31	11,46	8,92
1	4	өңделмеген	8,89	8,01	8,78	8,89	9,76	8,48	9,18
1	4	өңделген	8,21	8,28	8,36	7,98	7,96	8,15	8,30
1	6	өңделмеген	9,18	9,46	8,79	8,03	9,29	10,11	9,52
1	6	өңделген	9,37	9,61	9,30	8,92	9,20	10,16	9,63

2-кесте

Зерттеу субъектісі үшін бастапқы деңгейге түзетумен хрометр көрсеткіштерінің мәндері

	Учаске (дәрілік)	Дәрілік препарат аластатылғаннан кейінгі сағаттар
--	------------------	---

1	0,5	өңделген	-	0,25	-0,75	0,41	-1,15	0,21	-0,09	-7,39
1	0,75	өңделген	-	-0,10	0,28	-0,13	-0,67	0,28	0,33	-1,48
1	1	өңделген	-	-0,35	0,90	0,98	-0,41	-0,19	-0,97	-3,80
1	1,5	өңделген	-	0,06	0,38	0,51	-0,89	0,49	0,08	-0,23
1	2	өңделген	-	-0,04	1,02	0,06	0,76	0,35	-2,08	5,77
1	4	өңделген		0,95	0,26	-0,23	-1,12	0,35	-0,20	-4,74
1	6	өңделген		-0,04	0,32	0,70	-0,28	-0,14	-0,07	-1,53

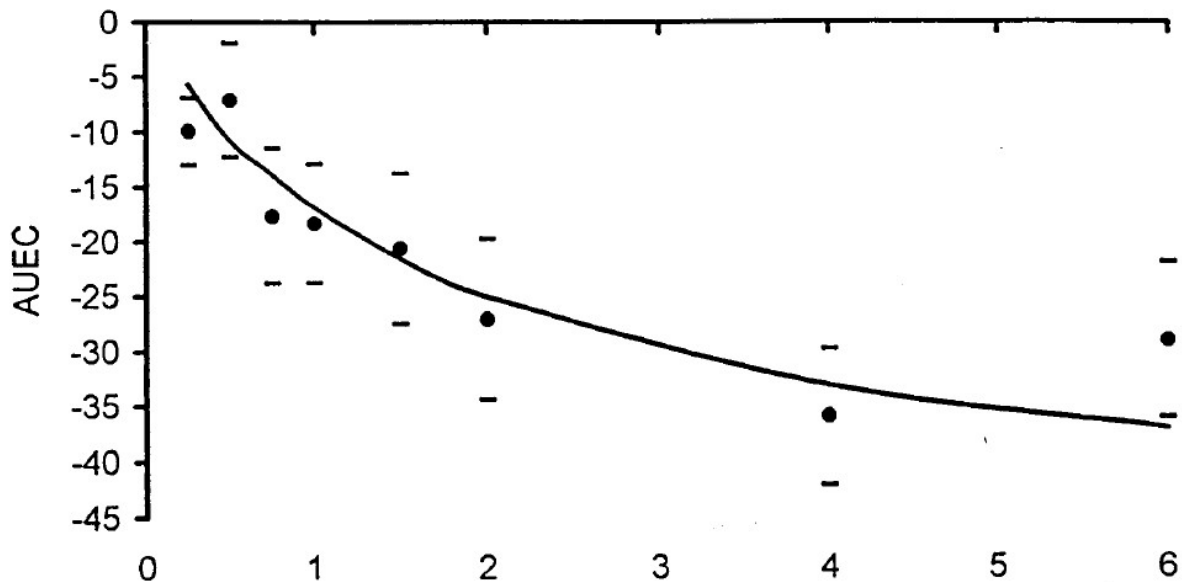
Ескертпе. *AUEC₍₀₋₂₄₎ мәндері қан тамырлары реакциясының бастапқы деңгейіне және тиісті уақыт сәттерінде терінің бақылау учаскелері түсінің өзгеруіне қатысты деректердің негізінде есептелген.

4-кесте

Доза әсерінің берілген ұзақтығы кезіндегі 12 зерттеу субъектісі үшін AUEC₍₀₋₂₄₎ мәндері

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

1. 4. Суретте AUEC(0-24) қадағаланатын орташа мәндері (қара нүктелер) және орташаның стандарттық қатесі (жоғарғы және төменгі шектер), сондай-ақ пилоттық зерттеудегі 12 зерттеу субъектісінен алынған "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін зерттеудің жалпыланған деректеріне сәйкес қисық қиыстырып келтірілген Етах моделі (үздіксіз сызық) келтірілген.



Ескертпелер: 1. 0...6 – доза әсерінің ұзақтығы (сағ).

2. Бастапқы деңгейге және бақылау учаскелеріне қатысты түзетілген деректер, сондықтан AUEC мәні доза әсерінің нөлдік ұзақтығы жағдайында 0 тең ретінде қабылданған.

3. Emax моделі үшін қисықты қиыстырып келтіру популяциялық фармакологиялық-кинетикалық- фармакологиялық-динамикалық деректерді модельдеуге арналған бағдарламалық қамтамасыз ету пайдаланыла отырып жүргізілді. Қисық қиыстырып келтірілгеннен кейін популяциялық мәндер: ED50 = 1,89 сағ, Emax = бір сағаттағы хромаметр шәкілінің 48,80 бірлігін құрады.

4. Әсердің ұзақтығы туралы осы деректердің негізінде зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды салыстыру үшін ED50 шамамен алғандағы мәні ретінде іріктеліп алынған дозалар, сондай-ақ *in vivo* биоэквиваленттілігін негізгі (тіректік) зерттеуге арналған D1 және D2 мәндері: ED50 шамамен алғандағы мәні = 2,0 сағ, D1 = 1,0 сағ және D2 = 4,0 сағ құрады.

Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптарға
№ 4 ҚОСЫМША

Негізгі (тіректік) зерттеу деректерінің нәтижелерін

кестемен ұсынудың және оларды талдаудың

МЫСАЛЫ

1. Осы құжатта Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптарға (бұдан әрі – Талаптар) № 3 қосымшада келтірілген пилоттық зерттеуге сәйкес келетін *in vivo* биоэквиваленттілін негізгі (тіректік) зерттеудің хроаметриялық деректері және АУЕС(0-24) мәндері ұсынылған. Негізгі (тіректік) зерттеуде салыстыру пилоттық зерттеу нәтижелері мысалының 4-тармағында келтірілген (Талаптарға №3 қосымша) "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" тәуелділігін талдауға негізделген.

2. Осы құжатта әр қолға дәрілік препаратты жақпай 2 бақылау учаскесін пайдалану және дәл сол қолға дәрілік препаратты жаға отырып, учаскенің әрбір мәнінен осы 2 учаске үшін орташа мәнді шегеру бойынша ұсынымдар берілген.

3. 1-кестеде 1 субъект үшін 24 сағат ішіндегі бастапқы деректер көрсетілген. 2-кестеде бастапқы деңгейге түзетілген деректер көрсетілген. 3-кестеде бастапқы деңгейге түзетуден кейін жағусыз бақылау учаскелеріне қатысты түзетілген деректер көрсетілген. Осы мысалда дәрілік препарат жағылатын әрбір учаске дәрілік препарат жағылмай тиісті бақылау учаскесіне сәйкес түзетілді.

4. 4-кестеде барлық субъектілерге арналған зерттелетін және референттік дәрілік препараттар үшін бастапқы деңгейге түзетуден кейін бақылау учаскелеріне қатысты түзетілген мәндер көрсетілген. 5-кестеде оң және сол қол үшін АУЕС(0-24) деректері және барлық субъектілерге арналған D1 және D2 үшін екі қолдың орташа мәндері көрсетілген. 5-кестеде "детекторлар", яғни "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" критерийін қанағаттандыратын бағалауға жарамды субъектілер айқындалған. 6-кестеде оң және сол қол үшін АУЕС(0-24) деректері және доза әсерінің 2,0 сағат ұзақтығы үшін барлық субъектілерге арналған зерттелетін және референттік дәрілік препараттар үшін екі қолдың орташа мәндері көрсетілген, "детекторлар" үшін екі қолдың АУЕС(0-24) орташа мәндері ерекшеленген. "Детекторлардың" деректері ғана Талаптарға №5 қосымшада сипатталғандай биоэквиваленттілікті бағалауға енгізілген.

1-кесте

Субъект үшін бастапқы хроаметриялық деректер

Субъект	Өндеу	Қол (оң / сол)	Жағу орны	Учаске (дәрілік препаратпен өңделген / өңделмеген)	Бастапқы деңгей	Дәрілік препарат аластатылғаннан кейінгі сағаттар					
						0	2	4	6	19	24
1	A	П	1	өңделмеген	7,34	7,23	8,09	7,64	7,82	7,68	8,71

Субъект	Өңдеу	Қол (он/сол)	Жағу орны	(дәрілік препаратпен өңделген/өңделмеген)	Бастапқы деңгей	Дәрілік препаратпен өңделген/өңделмеген						AUEC ₍₀₋₂₄₎
						0	2	4	6	19	24	
1	А	П	1	өңделген	-	0,86	-0,27	-1,49	-1,36	-1,13	-1,18	-25,98
1	Б	П	2	өңделген	-	-1,70	-1,75	-3,01	-2,08	-1,74	-1,22	-45,53
1	В	П	3	өңделген	-	0,44	0,00	-0,85	-1,01	-0,69	-0,46	-16,20
1	Г	П	4	өңделген	-	-0,04	-1,74	-2,56	-1,97	-0,35	-0,29	-27,29
1	В	Л	1	өңделген	-	-1,91	-1,52	-2,44	-1,80	-0,32	-0,39	-27,19
1	Б	Л	2	өңделген	-	-2,18	-2,72	-2,48	-2,69	-0,87	-0,67	-42,26
1	А	Л	3	өңделген	-	0,42	-0,96	-1,77	-2,64	-2,05	-1,43	-46,87
1	Г	Л	4	өңделген	-	-0,05	-2,05	-2,80	-3,77	-1,81	-1,78	-58,77

Ескертпелер: Өңдеу:

А – D1 доза әсерінің ұзақтығы (1 сағ) кезіндегі референттік дәрілік препарат

Б – D2 доза әсерінің ұзақтығы (4 сағ) кезіндегі референттік дәрілік препарат

В – доза әсерінің 2 сағ тең ұзақтығы кезіндегі зерттелетін дәрілік препарат

Г – доза әсерінің 2 сағ тең ұзақтығы кезіндегі референттік дәрілік препарат

4-кесте

12 зерттеу субъектісі үшін дәрілік препаратты жақпай бақылау учаскелері бойынша түзетілген хрометр көрсеткіштерінің бастапқы деңгейге түзетілген мәндері

Зерттелетін дәрілік препарат

Субъект	Өңдеу*	Қол (он/сол)	Жағу орны	Дәрілік препарат аластатылғаннан кейінгі сағаттар					
				0	2	4	6	19	24
1	В	П	3	0,44	0,00	-0,85	-1,01	-0,69	-0,46
1	В	Л	1	-1,91	-1,52	-2,44	-1,80	-0,32	-0,39
2	В	П	3	-1,51	-3,29	-3,45	-4,11	-0,89	-1,26
2	В	Л	1	0,23	-1,09	-0,94	-2,15	-2,05	-0,66
3	В	Л	3	-1,29	-1,75	-0,96	-0,90	-3,06	-1,05
3	В	П	2	0,02	-1,43	-2,24	-1,16	-1,56	-1,72
4	В	П	1	-0,02	-0,19	-0,52	-1,00	-0,43	-0,50

4	В	Л	3	-0,12	0,15	-0,29	-0,06	-0,07	0,12
5	В	Л	3	-0,36	-0,01	-0,19	-0,06	-0,72	-0,28
5	В	П	1	-0,02	-0,63	-1,13	-0,90	-0,88	-0,03
6	В	П	4	-0,80	0,60	0,32	0,30	-1,09	-1,53
6	В	Л	3	-1,08	-0,45	-0,98	-0,83	-1,18	-0,07
7	В	П	4	-0,28	0,25	-0,34	-0,64	-0,64	-0,41
7	В	Л	1	0,67	0,74	0,72	1,03	0,33	-0,11
8	В	П	4	-0,40	0,49	0,46	0,00	-0,35	0,78
8	В	Л	3	0,30	0,05	0,07	0,19	-0,05	-0,28
9	В	П	1	-0,71	-1,13	-1,94	-2,40	-1,70	-1,41
9	В	Л	3	-0,34	-0,52	-1,46	-1,41	-0,31	-1,10
10	В	П	1	-0,49	-0,43	-0,63	-0,10	-0,50	-1,10
10	В	Л	3	0,10	-0,66	-0,44	-0,68	-0,34	-0,86
11	В	Л	2	-0,58	-0,93	-1,60	-2,29	-0,24	-0,54
11	В	П	3	0,12	-1,67	-1,71	-2,34	0,15	-1,28
12	В	Л	3	0,05	-0,08	-0,18	-0,35	-1,28	-0,46
12	В	П	3	-0,60	0,15	0,19	-0,42	-0,40	-0,32
Орташа мәні				-0,30	-0,57	-0,86	-0,96	-0,76	-0,62
Стандарттық ауытқу, SD				0,65	0,91	1,01	1,12	0,76	0,59
Орташа мәнің қатесі, SE				0,13	0,19	0,21	0,23	0,16	0,12
Вариация коэффициенті, % CV				217	161	118	117	100	96
*Ескертпе: В өңдеу – доза әсерінің 2 сағ тең ұзақтығы кезіндегі зерттелетін дәрілік препарат									

Референттік дәрілік препарат

Субъект	Өңдеу *	Қол (оң/сол)	Жағу орны	Дәрілік препарат аластатылғаннан кейінгі сағаттар					
				0	2	4	6	19	24
1	Г	П	4	-0,04	-1,74	-2,56	-1,97	-0,35	-0,29
1	Г	Л	4	-0,05	-2,05	-2,80	-3,77	-1,81	-1,78
2	Г	П	4	-0,23	-1,58	-2,53	-2,53	0,00	-0,49
2	Г	Л	4	-2,30	-2,88	-2,15	-3,05	2,09	0,27
3	Г	П	1	1,25	-0,10	-1,99	-1,52	0,24	-1,24
3	Г	Л	4	-0,04	-0,28	-1,30	-1,23	-0,77	-1,07
4	Г	П	4	-0,43	-0,34	-1,50	-1,80	-0,74	-0,96
4	Г	Л	2	-0,47	-0,22	-0,49	-0,83	-0,89	-0,82
5	Г	Л	2	-0,71	-1,77	-1,62	-2,62	-0,76	-0,60
5	Г	П	3	0,46	-1,23	-1,23	-1,61	-1,70	-0,47
6	Г	П	1	-0,11	0,20	1,35	0,86	-0,77	-1,00
6	Г	Л	4	-0,95	-1,07	-0,52	-1,17	-2,33	-1,52
7	Г	П	2	-0,22	-0,30	-0,42	-0,18	-0,74	-1,00
7	Г	Л	4	-0,51	0,03	-0,76	-0,12	-0,42	-1,24

8	Г	П	2	0,51	0,30	0,92	0,63	0,56	0,34
8	Г	Л	1	-0,44	0,08	-0,16	-0,95	-2,00	-1,49
9	Г	П	4	-0,40	-1,15	-2,25	-2,57	-1,20	-1,55
9	Г	Л	2	-1,16	-1,05	-1,90	-1,80	-1,06	-1,42
10	Г	Л	3	0,28	-0,31	-1,16	-1,40	-0,64	-0,57
10	Г	П	1	-0,14	-0,05	-0,24	-0,63	-0,41	-1,09
11	Г	П	1	-0,46	-0,82	-1,10	-2,15	-0,47	-0,59
11	Г	Л	4	-0,15	-1,45	-1,66	-1,61	-1,14	0,55
12	Г	П	1	-0,25	-0,76	-1,35	-2,29	-1,23	-0,99
12	Г	Л	4	1,89	0,73	2,07	0,82	-0,59	0,70
Орташа мәні				-0,19	-0,74	-1,06	-1,40	-0,71	-0,76
Стандарттық ауытқу, SD				0,79	0,87	1,23	1,20	0,90	0,68
Орташа мәннің қатесі, SE				0,16	0,18	0,25	0,25	0,18	0,14
Вариация коэффициенті, % CV				405	117	116	86	126	89

*Ескертпе:

Г өңдеу – доза әсерінің 2 сағ тең ұзақтығы кезіндегі референттік дәрілік препарат

5-кесте

Оң және сол қол үшін АУЕС(0-24) мәндері және доза әсерінің D1 және D2 тең ұзақтықтары кезінде екі қол үшін орташа мән, сондай-ақ D2 кезіндегі АУЕС орташа мәнінің 12 субъект үшін D2 кезіндегі АУЕС орташа мәніне қатынасы

D ₁ кезіндегі АУЕС ₍₀₋₂₄₎				D ₂ кезіндегі АУЕС ₍₀₋₂₄₎				D ₂ кезіндегі АУЕС / D ₁ кезіндегі АУЕС
субъект	қол (сол/оң)	АУЕС	АУЕС (орташа)	субъект	қол (сол/оң)	АУЕС	АУЕС (орташа)	
1	П	-25,98	-36,42	1	П	-45,53	-43,90	1,21
1	Л	-46,87		1	Л	-42,26		
2	П	-62,43	-45,09	2	П	-69,72	-59,96	1,33
2	Л	-27,76		2	Л	-50,20		
3	П	-22,53	-28,41	3	П	-31,87	-64,04	2,25
3	Л	-34,29		3	Л	-96,21		
4	П	-7,49	-11,70	4	П	-27,48	-23,30	1,99
4	Л	-15,91		4	Л	-19,12		
5	Л	-16,59	-17,36	5	Л	-25,01	-16,58	0,95
5	П	-18,14		5	П	-8,15		
6	П	-8,24	-10,44	6	П	-27,36	-9,33	0,89
6	Л	-12,64		6	Л	8,70		
7	П	-10,89	-13,36	7	П	-20,44	-23,68	1,77
7	Л	-15,83		7	Л	-26,92		
8	Л	7,08	4,69	8	Л	-26,16	-21,02	-4,48
8	П	2,31		8	П	-15,88		

9	Л	-34,22	-13,82	9	Л	-33,80	-21,39	1,55
9	П	6,58		9	П	-8,97		
10	Л	-4,10	3,06	10	Л	-52,60	-43,79	-14,29
10	П	10,23		10	П	-34,97		
11	П	-33,30	-37,30	11	П	-57,00	-52,20	1,40
11	Л	-41,30		11	Л	-47,40		
12	П	-0,55	-21,06	12	П	-29,24	-28,22	1,34
12	Л	-41,57		12	Л	-27,20		

Ескертпе: Рамкаға алынған мәндер D_2 кезіндегі АУЕС-тің D_1 қатынасы 1,25 екенін көрсетеді.

6-кесте

Оң және сол қол үшін АУЕС₍₀₋₂₄₎ мәндері және доза әсерінің 2 сағатқа тең ұзақтығы кезінде 12 субъектіге арналған зерттелетін және референттік дәрілік препараттар үшін екі қолға арналған орташа мән

Зерттелетін дәрілік препараттың АУЕС ₍₀₋₂₄₎					Референттік дәрілік препараттың АУЕС ₍₀₋₂₄₎				
субъект	қол (сол/оң)	жағу орны	АУЕС	АУЕС (орташа)	субъект	қол (сол/оң)	жағу орны	АУЕС	АУЕС (орташа)
1	П	3	-16,20	-21,69	1	П	4	-27,29	-43,03
1	Л	1	-27,19		1	Л	4	-58,77	
2	Л	3	-56,98	-48,52	2	П	4	-28,65	-22,20
2	П	1	-40,06		2	Л	4	-15,75	
3	Л	3	-43,63	-38,99	3	П	1	-15,27	-18,65
3	П	2	-34,36		3	Л	4	-22,03	
4	П	1	-14,06	-7,62	4	П	4	-26,67	-22,42
4	Л	3	-1,18		4	Л	2	-18,18	
5	Л	3	-8,39	-13,34	5	Л	2	-35,48	-34,25
5	П	1	-18,29		5	П	3	-33,01	
6	П	4	-9,51	-15,23	6	П	1	0,01	-18,83
6	Л	3	-20,96		6	Л	4	-37,68	
7	П*	4	-12,05	0,98	7	П	2	-12,17	-10,96
7	Л*	1	14,01		7	Л	4	-9,75	
8	П*	4	0,30	0,56	8	П	2	13,57	-7,94
8	Л*	3	0,81		8	Л	1	-29,45	
9	П*	1	-43,68	-32,05	9	П	4	-41,15	-37,40
9	Л*	3	-20,42		9	Л	2	-33,65	
10	П*	1	-10,61	-11,51	10	Л	3	-20,35	-16,10
10	Л*	3	-12,41		10	П	1	-11,86	
11	Л*	2	-26,33	-26,18	11	П	1	-26,13	-26,73

11	П*	3	-26,04		11	Л	4	-27,33	
12	Л*	3	-15,77	-11,62	12	П	1	-35,19	-12,56
12	П*	3	-7,47		12	Л	4	10,08	
Орташа мән			-18,77	-18,77	Орташа мән			-22,59	-22,59
Стандарттық ауытқу, SD			16,45	15,28	Стандарттық ауытқу, SD			16,14	10,92
Орташа мәннің қатесі, SE			3,36	3,12	Орташа мәннің қатесі, SE			3,30	2,23
Вариация коэффициенті, % CV			88	81	Вариация коэффициенті, % CV			71	48

Ескертпе: D_2 кезіндегі АУЕС-тің D_1 қатынасы 1,25 болатын (5-кесте) жеті субъектінің, яғни бағалауға жарамды зерттеу субъектілерінің АУЕС деректері қоршалған. АУЕС осы деректері Талаптарға № 5 қосымшаға сәйкес сенімгерлік интервалдың 90% есептеу үшін пайдаланылды.

Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптарға № 5 ҚОСЫМША

Locke C.S. бойынша жаңартылмаған деректер үшін сенімгерлік интервалдың дәл 90%-ының ЕСЕБІ

Осы құжатта Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптарға № 5 қосымшаның 6-кестесінде келтірілген биоэквиваленттілікті негізгі (тіректік) зерттеудің жаңартылмаған деректері бойынша сенімгерлік интервалдың дәл 90%-ын есептеп шығару әдістемесі ұсынылған. Сенімгерлік интервалды есептеу үшін АУЕС "детекторлардың" орташа мәндері ғана пайдаланылған. Негізгі (тіректік) зерттеу субъектілерінің Жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын талаптардың 71-тармағында келтірілген "доза әсерінің ұзақтығы – жауап" критерийіне сәйкес келетін АУЕС орташа мәндері келесі кестеде келтірілген.

Субъект	Зерттелетін дәрілік препараттың АУЕС(0-24) (орташа)	Референттік дәрілік препараттың АУЕС(0-24) (орташа)
2	-48,52	-22,20
3	-38,99	-18,65
4	-7,62	-22,42
7	0,98	-10,96
9	-32,05	-37,40

11	-26,18	-26,73
12	-11,62	-12,56

Сенімгерлік интервалды есептеу үшін мынадай аралық шамаларды табу қажет:

$$X_T = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_{Ti} \quad \text{и} \quad X_R = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_{Ri}$$

мұнда:

n – бағалауға жарамды субъектілердің саны (бұл мысалда 7).

Одан әрі төменде келтірілген формулалар бойынша бағалауға жарамды жекелеген субъектілердің АУЕС орташа мәндері үшін іріктемелі орташаны, іріктемелі дисперсияны және іріктемелі ковариацияны есептеп шығару қажет.

$$s_{TT} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_{Ti} - X_T)^2 \quad s_{RR} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_{Ri} - X_R)^2$$

$$s_{TR} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_{Ti} - X_T)(X_{Ri} - X_R)$$

Осы мысалда бұл мәндер мыналарды құрады:

$$X_T = -23,43, \quad X_R = -21,56, \quad s_{TT} = 323,13, \quad s_{RR} = 80,10, \quad s_{TR} = 78,83$$

t еркіндіктің $n - 1$ дәрежелерімен t -бөлудің 95 процентиль мәні ретінде айқындайды. Мысалы, $n = 7$ кезінде t мәні (6 еркіндік дәрежесі үшін) 1,9432 құрайды.

Одан әрі мыналар айқындалады:

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

Дұрыс сенімгерлік интервал құру үшін $G < 1$ шартын орындау талап етіледі.

Егер $G \geq 1$ болса, зерттеу *in vivo* биоэквиваленттілігі талаптарына сәйкес келмейді. Осы мысалда $G = 0,0930$ құрайды.

Егер $G < 1$ болса, мынау есептеледі:

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

Осы мысалда $K = 2,791$ құрайды.

Осыдан кейін сенімгерлік интервалдың шекараларын есептеу мүмкін болады:

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

Осы мысалда сенімгерлік интервал шекараларының 90%-ы бағалауға жарамды жеті субъект деректерінің негізінде 53,60 % және 165,90 % құрайды".

4. мынадай мазмұндағы № 10 қосымшамен толықтырылсын:

Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерделеу жүргізуге қойылатын ТАЛАПТАР

I. Жалпы ережелер

1. Осы Талаптарда ішке қабылдауға, бұлшықет ішіне және тері астына енгізуге арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрі нысанындағы дәрілік препараттардың және трансдермалдық дәрілік нысандардың тиімділігін, қауіпсіздігін, биофармацевтикалық және фармакологиялық-кинетикалық қасиеттерін айқындау үшін қажетті адамға қатысты зерттеулер жүргізу жөніндегі, сондай-ақ осындай зерттеулерді жоспарлаудың, жүргізудің олардың нәтижелерін бағалаудың жалпы қағидаттарын белгілеу жөніндегі нұсқаулар қамтылады.

2. Осы Талаптарда сондай-ақ ұзартылып және кейінге қалдырылып босап шығатын қайта жаңғыртылған дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу жөніндегі нұсқаулар да қамтылады.

3. Түрлендіріліп босап шығатын дәрі нысанындағы дәрілік препарат (бұдан әрі – түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препарат) әзірленуі мүмкін мән-жайлардың әрқайсысы жекелеген ұсынымдар мен стандарттарды талап етеді. Бұл мән-жайлар 3 топқа бөлінеді:

а) жаңа химиялық қосылыстардың түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратын тіркеу;

б) әсер етуші заты басқа босату жылдамдығы бар препараттың (мысалы, әдеттегідей босап шығатын препараттың) құрамында тіркелген түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты тіркеу;

в) нарықтағы түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратқа сілтеме жасайтын түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты оңайлатылған тіркеу (мысалы, қайта жаңғыртылған немесе гибридтік дәрілік препарат ретінде тіркеу).

4. Әрбір нақты жағдайда дәрілік нысанның қасиеттері мен қолданылу салалары, сондай-ақ дәрілік препараттың болжанатын терапиялық қолданылуы ескеріле отырып орындалатын зерттеулердің түрлері және саны айқындалуға тиіс.

II. Анықтамалар

5. Осы Талаптардың мақсаттары үшін төмендегілерді білдіретін мынадай ұғымдар пайдаланылады:

"бұлшықетішілік (теріасты) депо-препарат" (depot formulation) – белгілі бір уақыт мерзімі ішінде әсер етуші затты үздіксіз босататын бұлшықет ішіне немесе тері астына енгізуге арналған препарат. Теріасты препараттарына имплантаттар жатады;

"екі фазалы босап шығатын дәрілік нысан" (biphase release formulation) – қолданылғаннан кейін қысқа уақыт мерзімі ішінде әсер етуші заттың терапиялық концентрациясын қамтамасыз ететін дозаның бір бөлігін бірінші фазада жылдам босататын дәрілік нысан. Екінші ұзартылған фаза ішінде ұзақ кезең бойында әсер етуші заттың тиімді терапиялық концентрациясын ұстап тұру үшін қажетті дозаның қалған бөлігін босату жүреді;

"әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысан" (immediate release dosage form, immediate release formulation) – әсер етуші затының жылдамдығы және (немесе) уақыты және (немесе) босап шығу орны арнайы қосымша заттарды енгізумен және (немесе) өндірістің ерекше технологиясын қолданумен түрлендірілмейтін дәрілік нысан;

"кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік нысан" (delayed release dosage form, delayed release formulation) – әсер етуші затының босап шығуы доза қолданылғаннан кейін белгілі бір уақыт мерзіміне кейінге қалдырылатын дәрілік нысан. Келесі босап шығуы әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысаннан босап шығуға ұқсас болады;

"пульсті (үзік-үзік) босап шығатын дәрілік нысан" (pulsatile release dosage form) – әсер етуші заттың белгілі бір уақыт интервалдары арқылы үлестеп босап шығатын дәрілік нысан;

"көпбірлікті дәрілік нысан" (multiple-unit dosage form) – әрқайсысы әсер етуші заттың босап шығуын бақылайтын қосымша заттарды қамтитын, құрамында көптеген жеке (мысалы, желатин капсуласындағы) немесе таблеткаға пресстелген бірліктер (мысалы, пеллет немесе түйршіктер) бар дәрілік нысан;

"бір бірлікті дәрілік нысан" (single-unit dosage form) – бір ғана бірліктен тұратын (мысалы, осмотикалық таблетка нысанында) дәрілік нысан;

"трансдермалды пластырь" (transdermal patch, transdermal drug delivery system) – бір немесе одан да көп әсер етуші затты қамтитын, жүйелі қол жетімділікке жету үшін зақымданбаған теріге жағылатын дәрілік препараттың әртүрлі мөлшердегі жұмсақ нысаны. Әсер етуші затты пластырь компоненттеріне бөлу тәсіліне байланысты трансдермалды пластырьлердің 2 негізгі типі бар:

матрицалық (әсер етуші затты диффузия арқылы босап шығаратын);

резервуарлық (әсер етуші заттың сұйық камерадан босап шығуы мембранамен бақыланатын).

III. Әзірлеу негіздемесі

6. Әсер етуші заттың түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратын әзірлеу нақты айқындалған клиникалық қажеттілікке (мысалы, пациенттердің сезінгіштігін арттыру және (немесе) олардың қауіпсіздігі) және физиологиялық, фармакологиялық-динамикалық және фармакологиялық-кинетикалық қағидаттардың бірлігіне негізделуге тиіс.

7. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасы дәрілік препараттың физикалық нысанының толық негіздемесін (түрлендіріліп босап шығатын және босап шығу механизмін), дәрілік нысанды таңдауды (препараттың *in vitro* және *in vivo* функционалдық ерекшеліктерінің сипаттамасымен), дәрілік нысанның бірлігіндегі әсер етуші заттың мөлшерін таңдауды, сондай-ақ жаңа дәрілік нысанның клиникалық негіздемесін (әсіресе қолдануға және дозалау режиміне ұсынылатын көрсеткіштерге байланысты) қамтуға тиіс.

1. Клиникалық негіздеме

8. Егер әсер етуші зат әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанды қолдану кезінде қол жеткізілетін профильден ерекшеленетін фармакологиялық-кинетикалық профиль кезінде қалаулы клиникалық әсерді қамтамасыз етуге қабілетті болса, ұзартылып босап шығатын дәрілік нысан қолайлы болады.

9. Ұзартылып босап шығатын дәрілік нысанның әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанмен салыстырғанда бірқатар артықшылықтарының болуы мүмкін, мысалы:

а) препараттың неғұрлым ұзағырақ әсерді және (немесе) жағдайлар туындауының азайтылған жиілігін және (немесе) қажетсіз реакциялардың қарқындылығын қамтамасыз етуге қабілетті плазмалық концентрациясының азайтылған флукуациялары (тербелістері);

б) қолданылуының аз жиілігі және пациенттердің сезінушілігін ықтимал арттыру;

в) басқа енгізу жолы (бұлшықетішілік, теріасты немесе трансдермалдық пластырьлерді пайдаланумен) (ішке қабылдауды қоспағанда).

10. Кейіннен ұзартылып босап шығатын дәрілік препарат әсерінің тез басталуы қажет болған жағдайда екі фазалы босап шығатын дәрілік нысанды әзірлеу орынды болады.

11. Кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік нысанды әзірлеу әсер етуші затты асқазанның қышқыл ортасынан қорғау, асқазанды әсер етуші заттан қорғау мақсатында немесе егер әсер етуші заттың босап шығуы ішектің белгілі бір сегментінде көзделсе орынды болады.

12. Егер емдеу бар жай-күйдің тәуліктік (циркадтық) ырғағы ескеріле отырып түзетуді талап етсе немесе төмен жиілікпен енгізу қажет болған жағдайда пульсті (үзік-үзік) босап шығатын дәрілік нысанды әзірлеу орынды болады, ал тиімділікке қол жеткізу үшін әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанға тән плазмалық концентрацияның тербелетін профилі қажет.

2. Дозалауды қолдану және оның режимі

13. Дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасында түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанды енгізу шарттарын анық көрсету қажет және егер қолайлы болса, оны әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанмен мынадай жағдайларда:

емдеудің басында;

дозаны іріктеу қажет болған жағдайда;

терапиялық әсерді қолдау үшін;

қатты ауруларды емдеу кезінде;

халықтың ерекше топтары үшін (қарт адамдар, балалар және бүйрек немесе бауыр жетімсіздігі бар пациенттер) бірге қолдануға болады.

Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасында дозалардың барлық деңгейлерін қамтитын (мысалы, халықтың арнайы топтарына арналған төмен дозалар) түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандар дозаларының жоқтығын негіздеу қажет.

Айналымда түрлендірілген және түрлендірілмеген дәрілік нысандардың бір мезгілде болуы кезінде дәрілік препарат туралы ақпаратта:

әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандарды түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандармен алмастыру бойынша;

егер ол дәрілік препараттың биофармацевтикалық қасиеттеріне әсер етсе, қолданудың оңтайлы шарттарын (мысалы, таблеткаларды шайнамауды немесе бұзбауды көрсету) қамтамасыз ету бойынша ұсынымдар беру қажет.

IV. Әсер етуші заттар ретінде жаңа химиялық қосылыстарды қамтитын түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандарды зерттеу

14. Егер жаңа химиялық қосылыс әсер етуші зат ретінде әзірленіп жатқан түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың құрамына кірсе, осындай препараттың тіркеу дерекнамасы тиісті фармацевтикалық және химиялық деректерді, қажетті клиникаға дейінгі зерттеулерді және клиникалық зерттеулердің толық жиынтығын қамтуға тиіс.

1. Ішке қабылдауға арналған, құрамында жаңа химиялық қосылыс бар түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттарды фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер

15. Әзірленіп жатқан түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың құрамына әсер етуші зат ретінде кіретін жаңа химиялық қосылыс барлық фармакологиялық-кинетикалық деректердің ұсынылуын талап етеді. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан үшін өзіндік ерекшелікті қосымша құжаттама осы талаптардың V бөлімінің 1-кіші бөлімінде көрсетілгендей, түрлендіріліп босап

шығатын дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларына әсер ететін факторларды бағалауға бағытталған зерттеулердің деректерін қамтиды.

16. Зерттеулердің қайталануын болдырмау үшін (мысалы, дозалық және уақытша тәуелділікті зерттеу) клиникалық әзірлеу кезеңінде түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанды фармакологиялық-кинетикалық зерттеуді мүмкіндігінше ерте жүргізу ұсынылады. Әзірлеудің I фазасының бастапқы зерттеулері (мысалы, адамның қатысуымен алғаш рет өткізілетін зерттеулер) ішке қабылдауға арналған ерітінді немесе әдеттегідей босап шығатын дәрілік препарат пайдаланыла отырып жүргізіледі, олардың барысында әсер етуші заттың негізгі фармакологиялық-кинетикалық сипаттамалары (t_{max} , V_d , Cl , жартылай шығарудың терминалдық кезеңі, шығару жолы (жолдары)) алынады. Дәрілік заттардың өзара әрекеттесуін зерттеу және халықтың ерекше топтарындағы зерттеулер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препарат пайдаланыла отырып жүргізіледі. Кез келген жаңа дәрілік препарат үшін қажетті әдеттегі фармакологиялық-кинетикалық зерттеулерге қосымша (мысалы, дозаларды бер рет және көп рет енгізу кезіндегі фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді айқындау, сондай-ақ (қажет болған жағдайда) тамақтың әсері және дозаның пропорционалдығы) әсер етуші заттың босап шығуын бақылау механизмін сипаттау қажет. Ол өндірістің әртүрлі құрамдары және (немесе) әдістері пайдаланыла отырып орындалатын биоэквиваленттілікті (салыстырмалы биоқолжетімділікті) зерттеу барысында жүзеге асырылады, оларда мысалы, босап шығуды бақылайтын қосымша заттардың мөлшері өзгереді. Егер мүмкін болса, алынған *in vivo* фармакологиялық-кинетикалық профильдерді әсер етуші заттың *in vitro* босап шығуы профильдерімен салыстыру қажет (осы Талаптарға № 1 қосымша).

Тамақтың түрлендіріліп босап шығатын ішке қабылдауға арналған дәрілік нысандарға әсерін зерттеу

17. Тамақпен өзара әрекеттесу әсер етуші затпен немесе дәрілік препаратпен шарттастырылуы мүмкін (соңғысы түрлендіріліп босап шығатын препараттар үшін барынша маңызды).

18. Тамақтың әсерін зерттеудің оңтайлы эксперименттік шарттары осы талаптардың V бөлімінің 1-кіші бөлімінің нұсқауларына сәйкес дәрілік препаратты тікелей қабылдардың алдында өте майлы тамақты қабылдауды болжайды.

19. Тамақтың түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттарға әсерін зерттеуді препаратты тамақты қабылдауға қатысы бойынша қолдану жөніндегі тиісті ұсынымдарды клиникалық тиімділік пен қауіпсіздік зерттеулеріне қосу үшін әзірлеудің ерте кезеңдерінде жүргізу ұсынылады. Бұл қауіпсіздік үшін де маңызды, өйткені дозаның жылдам босап шығуының перспективалық тәуекелін тиімділік пен қауіпсіздікті зерттеудің алдында бағалау қажет.

20. Тамақтың жаңа дәрілік препараттың әсер етуші затының абсорбциясына әсерін бағалау үшін кейде 2 топта тоғыспалы зерттеу жүргізу (түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты ашқарынға және тамақ ішкеннен кейін қабылдау) жеткілікті болады. Тамақтың түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратқа клиникалық маңызды әсері болған жағдайда, тамақ әсерінің дәрілік препаратқа, дәрілік нысанға немесе әсер етуші затқа жататын-жатпайтындығын бағалау үшін ішке қабылдауға арналған ерітіндіні пайдалана отырып, қосымша зерттеу (зерттеулер) жүргізу талап етілуі мүмкін. Бұл жағдайда 4 топта: ашқарынға және тамақ ішкеннен кейін қабылданатын ішке қабылдауға арналған ерітіндімен (егер ерітіндіні пайдалану мүмкін болмаса, әдеттегідей босап шығатын препаратпен) салыстырғанда түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препарат ашқарынға және тамақ ішкеннен кейін тоғыспалы зерттеу жүргізуге болады.

21. Тамақтың түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратқа клиникалық маңызды әсері болған жағдайда, дозалау жөніндегі ұсынымдарды әзірлеу үшін түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың тамақпен өзара әрекеттесуіне қосымша зерттеулер (мысалы, тамақтың әр алуан түрлерінің калориялылығы мен құрамына қарай олардың дәрілік препаратты белгілі бір уақытта қабылдағанға дейін және одан кейін қабылданатын тамақтың оларға әсерін анықтауға бағытталған және т.б. зерттеулер) жүргізу талап етілуі мүмкін.

2. Трансдермалдық пластырьлерді фармакологиялық-кинетикалық зерттеу

22. Егер жаңа химиялық әсер етуші зат трансдермалдық пластырьдің құрамында қолдану үшін әзірленетін болса, осындай дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасы тиісті фармацевтикалық және химиялық деректерді, қажетті клиникаға дейінгі зерттеулерді, сондай-ақ клиникалық зерттеулер деректерінің толық жиынтығын қамтуға тиіс.

23. Тұтастай алғанда, әсер етуші затты трансдермалдық пластырьден жеткізу кинетикасы әсер етуші заттың, дәрілік препараттың қосымша заттарының және терінің арасындағы өзара әрекеттесумен айқындалады. Әсер етуші зат диффузиясының сипаттамаларын және жүйелі биоқолжетімділікті айқындайтын кезеңнің лимиттейтін жылдамдығын (мысалы, терінің әсер етуші затты босап шығаруы және (немесе) жинақтауы) және (немесе) дәрілік препараттың басқа да тиісті қасиеттерін бағалау үшін *in vitro* және *in vivo* зерттеулерін жүргізу қажет. Фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер мынадай:

- абсорбцияның жағу орнына тәуелділігі;
- концентрациялардың флуктуациясы;
- латенттік кезең;

трансдермалдық пластырь аластатылғаннан кейінгі "концентрация – уақыт" профилі сияқты аспектілер ескерілетін бір рет және көп рет қолдану жөніндегі зерттеулерді қамтуға тиіс.

Трансдермалдық пластырь үшін *in vitro* және *in vivo* (IVIVC) қасиеттерінің арасында байланыс орнатқан дұрыс. Бірнеше доза әзірленген жағдайда осы талаптардың V бөлімінің 1-кіші бөлімшесінің талаптарына сәйкес осы дозалардың пропорционалдығын зерттеу қажет.

24. I фазаның стандарттық зерттеулеріне қосымша:

терінің түршігуіне;

сенсбилизацияға (осы Талаптарға № 2 қосымша);

трансдермалдық пластырьдің фотоуыттылығы мен адгезивтілігіне (осы Талаптарға № 3 қосымша) зерттеу жүргізу қажет.

Трансдермалдық пластырьдің адгезивтілігін бағалау кезінде сыртқы факторлардың (мысалы, температураның, күннен қорғайтын кремдердің) әсерін ескеру қажет. Әдетте, трансдермалдық пластырьлер қарт адамдарға қолдану үшін арналған. Демек, сынақтарды осындай жас тобындағыларға тән терісі бар адамдардың қатысуымен жүргізу қажет. Дәрілік препараттың медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулығы (қосымша парак) ерекше жағдайларда (мысалы, саунада) қолдану жөніндегі нақты нұсқауларды қамтуға тиіс. Трансдермалдық пластырьлерді қолдануда қателіктерді болдырмау үшін (мысалы, көз көруі нашарлағанда) пациенттің терісінде көрінбейтін трансдермалдық пластырьлер әзірлеу консервативтік пікір тұрғысынан қарастырылуға тиіс. Мұндай жағдайларда пластырьдің көрінуін жақсарту үшін оған оңай көруге болатын бояу жағылады.

3. Бұлшықетішілік (теріасты) депо-препараттарды фармакологиялық-кинетикалық зерттеу

25. Бұлшықетішілік (теріасты) депо-препараттардың кинетикасы дәрілік препараттың әсер етуші затының бұлшық ет тінімен өзара әрекеттесуімен айқындалады. Әсер етуші заттың бұлшықетішілік немесе теріасты депосынан диффузиясын және кезеңнің лимиттейтін жылдамдығын, жүйелі биоқолжетімділікті (мысалы, әсер етуші заттың тері резервуарынан босап шығуы) және (немесе) препарат жанама әсер ететін мән-жайларды айқындайтын сипаттамаларды бағалау үшін *in vitro* және *in vivo* зерттеулерін жүргізу қажет. Фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер белгілі бір аспектілер (мысалы, абсорбцияның қолдану орнына тәуелділігі, концентрацияның флукуациясы, латенттік кезең) ескерілетін бұлшықетішілік (теріасты) депо-препараттарының дозаларын бір рет және көп рет енгізу арқылы зерттеулерді қамтуға тиіс. Бұлшықетішілік (теріасты) депо-препараттар үшін *in vitro* және *in vivo* (IVIVC) қасиеттерінің арасында байланыс орнату қажет. Бұлшықетішілік (теріасты)

депо-препараттарының бірнеше дозалары қолданылған жағдайда бұлшықетішілік (теріасты) депо-препараттарының осы дозаларының пропорционалдығын тиісті түрде зерттеу қажет.

V. Әсер етуші заты басқа босап шығу жылдамдығы бар дәрілік препараттың құрамында тіркелген түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандарды зерттеу

26. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандар фармакологиялық (токсикологиялық) жауап пен әсер етуші заттың жүйелі экспозициясының сипаттамалары арасында бар тәуелділіктің және (немесе) метаболиттің (метаболиттердің) негізінде әзірленеді. Демек, түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанды әзірлеудің мақсаты көптеген жағдайларда әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысан сияқты әсер етуші заттың жалпы экспозициясына (AUC) қол жеткізуден тұрады. Дәл сол номиналдық дозаларды қолдану міндетті емес, өйткені түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан абсорбцияның немесе метаболизмнің басқа дәрежесін иеленуі мүмкін.

27. Тұтастай алғанда, түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандар әдеттегідей босап шығатын тиісті дәрілік нысанға биоэквивалентті болып табылмайды. Фармакологиялық-кинетикалық деректерді ғана қолдану тиісті дозаларда қолданылатын әдеттегі дәрілік нысанмен салыстырғанда түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан үшін "пайда – тәуекел" қатынасын бағалауды орындау үшін жеткіліксіз болуы мүмкін. Фармакологиялық-кинетикалық деректерден басқа өзге негіздемелер болмаған жағдайда осы бөлімнің 2-кіші бөлімінде көрсетілген клиникалық зерттеулердің қосымша деректерін алу қажет.

28. Егер түрлендіріліп босап шығатын жаңа дәрілік нысанның дозасы әдеттегідей босап шығатын тіркелген дәрілік нысанның дозасынан ерекшеленген жағдайда, осы ерекшелікті және дозалаудың ықтимал режимдеріндегі ерекшеліктерді дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында, қосымша парағында және таңбасында анық көрсету қажет. Дәрілік нысандардың осындай дозаларын қолданудың қателіктерімен байланысты тәуекелдерді азайтудың барынша маңызды әдеттегі шараларын да көрсету қажет. Өтініш беруші жаңа дәрілік нысанның пайдасы осы препаратқа тән ықтимал тәуекелдерді (мысалы, дұрыс қолданбау) арттырғанын растауға тиіс.

29. Жаңа дәрілік препаратты дозаларды бір рет және көп рет енгізу жағдайында тиімділікті, қауіпсіздікті тиісті фармакологиялық-кинетикалық, фармакологиялық-динамикалық және клиникалық зерттеулерде сипаттау қажет. Кейбір жағдайларда қосымша зерттеулер талап етілуі мүмкін (мысалы, егер түрлендіріліп босап шығатын препарат жаңа енгізу жолының көмегімен қолданылса, метаболиттік профильдің сипаттамаларын алу мақсатында фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер жүргізу қажет).

30. Түрлендіріліп босап шығатын және әдеттегідей босап шығатын дәрілік препараттарды қолдану кезінде әсер етуші заттың (метаболиттердің) ұқсас жалпы экспозициясы байқалған жағдайда, түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандардың әсер етуші затының қасиеттерін айқындау үшін токсикологиялық, фармакологиялық немесе клиникалық сынақтар жүргізу талап етілмейді.

31. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандағы сияқты әсер етуші затты қамтитын әдеттегідей босап шығатын тіркелген дәрілік препарат референттік дәрілік препарат болып табылады. Референттік дәрілік препарат референттік және зерттелетін дәрілік препараттардың арасындағы айырмашылықтар босап шығу сипаттамалары мен биоқолжетімділікке әсер етпейтіні анықталғанша фармакологиялық-кинетикалық және терапиялық зерттеулерде пайдаланылады.

1. Фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер

32. Фармакологиялық-кинетикалық зерттеулердің мақсаты:

а) абсорбцияның жылдамдығы мен дәрежесін;

б) әсер етуші зат концентрациясының теңбе-тең жай-күйдегі флуктуациясын;

в) дәрілік препараттың құрамымен немесе немесе оны өндіру әдісімен шарттастырылатын фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер субъектілерінің арасындағы түрленгіштікті;

г) дәрілік препарат дозасының пропорционалдығын;

д) түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың функционалдық сипаттамаларына әсер ететін факторларды;

е) босап шығудың болжанбаған сипаттамаларының тәуекелін (мысалы, дозаның жылдам босап шығуы) айқындау жолымен түрлендіріліп босап шығатын *in vivo* дәрілік препаратын сипаттау болып табылады.

33. Фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер әсер етуші заттың және (немесе) метаболиттің концентрациясын өзгертуге, ал кейбір жағдайларда өткір фармакологиялық-кинетикалық әсерлердің жиынтығына негізделеді. Дәрілік препарат құрамының оның биофармацевтикалық қасиеттеріне елеулі әсеріне байланысты Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларында (бұдан әрі – Биоэквиваленттілікке зерттеулер жүргізу қағидалары) қамтылған метаболиттерді зерделеуге қойылатын талаптар қолданылмайды. Метаболиттердің концентрациясын айқындау қажет, өйткені абсорбция жылдамдығының немесе енгізу жолының өзгеруі метаболизмнің дәрежесі мен жолын өзгертуі мүмкін.

34. Фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер дені сау еріктілердің қатысуымен (қауіпсіздік тұрғысынан) немесе пациенттердің қатысуымен жүргізіледі.

35. Дозаны көп рет енгізе отырып фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер жүргізу кезінде теңбе-тең жай-күйге қол жеткізілгенін растау қажет. Өзге негіздемелер болмаған жағдайда теңбе-тең жай-күйге қол жеткізу дәрілік препараттың әрбір дозасын енгізудің алдында ең кем дегенде алдын ала белгіленген 3 концентрацияны салыстырумен айқындалады. Осы Талаптардың VI бөлімінің 1-кіші бөлімінде келтірілген критерийлер негізге алынатын әсер етуші заттың кумуляциясы (яғни дозалау кезеңінің аяғында оның адам организміндегі елеулі емес мөлшері) болмаған жағдайда доза көп рет енгізілетін фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер талап етілмейді.

36. Ілеспелі тамақтануға қатысты теңбе-тең жай-күйге қол жеткізілгенге дейін дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында көрсетілген шарттар ескеріле отырып, дозаны көп рет енгізумен биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізу қажет. Егер дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында дәрілік препаратты енгізуге қатысы бойынша тамақтанудың белгілі бір уақыты (уақыт интервалы) белгіленсе, осы уақыт (уақыт интервалы) бүкіл зерттеу бойында, оның ішінде фармакологиялық-кинетикалық профильдерді айқындау күнінде сақталуға тиіс. Егер дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында дәрілік препаратты ашқарынға (уақыт шекарасы белгіленбей) немесе тамақ ішу-ішпеуге қарамастан қабылдау ұсынылса, фармакологиялық-кинетикалық профильдерді айқындау күнінде дәрілік препаратты ашқарынға қабылдаудың ең нашар нұсқасын (мысалы, таңертең ашқарынға және препарат қабылданғаннан кейін 4 сағат тамақ ішпей) пайдалану қажет. Егер дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында фармакологиялық-кинетикалық профильдерді айқындау күнін қоса алғанда, бүкіл зерттеу бойында дәрілік препаратты ас қабылдағаннан кейін қабылдау ұсынылса, егер дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында тамақтанудың басқа шарттары белгіленбесе, калорияның қалыпты мөлшері бар тамақтарды ішу қажет.

Абсорбцияның жылдамдығы және дәрежесі, әсер етуші заттың флуктуациясы

37. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның әсер етуші заты абсорбциясының жылдамдығын және дәрежесін бір рет енгізгеннен кейін және көп рет енгізгеннен кейін кумуляция болған жағдайда әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанның әсер етуші заты абсорбциясының жылдамдығымен және дәрежесімен салыстыру арқылы бағалау қажет.

Зерттелетін фармакологиялық-кинетикалық параметрлерге мыналар жатады:

доза бір рет енгізілетін зерттеулерде:

$AUC_{(0-t)}$;

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

$AUC_{(t-\infty)}$ (қалдық алаң);

C_{max} ;

t_{max} ;

$t_{1/2}$;

t_{lag} ;

доза көп рет енгізілетін зерттеулер үшін:

$AUC_{(0-t)}$;

$t_{max,ss}$;

$C_{max,ss}$;

$C_{min,ss}$;

концентрацияның флуктуациясы.

Салыстыру үшін негізгі ретінде таңдап алынған фармакологиялық-кинетикалық параметрді (параметрлерді), яғни дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігін барынша ықтимал көрсететін ретінде қарастырылатын параметрді негіздеу қажет.

38. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның босап шығудың мәлімделген сипаттамаларын иеленетінін растау қажет. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан үшін абсорбцияның уақыт ішіндегі кумулятивтік профилін (немесе *in vivo* босап шығуын) айқындау үшін әдеттегідей босап шығатын тиісті дәрілік нысанмен салыстыру арқылы түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан үшін "концентрация – уақыт" деректерінің деконволюциясын пайдалану ұсынылады. Босап шығудың мәлімделген сипаттамаларын растау үшін кумулятивтік абсорбцияланған санды және уақыт ішіндегі абсорбцияның жылдамдығын пайдалану қажет.

39. Доза көп рет енгізілгеннен кейін әсер етуші зат концентрациясының флуктуациясын зерттеу қажет. Егер өзгеше негізделмесе, түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанмен салыстырғанда ұқсас немесе азырақ флуктуацияны көрсетуге тиіс.

40. Егер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан бұған дейін әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанды алған пациенттерге енгізілуге жатса (мысалы, дозалау нысаны ауысқан немесе қайта қосылған жағдайда), теңбе-тең концентрацияны ұстау үшін дозалаудың осындай ауысымын қолдану жөніндегі арнайы нұсқаулықтарды немесе қайта қосу барысын көздеу қажет.

Зерттеуге жататын дозалар және дозалаулар

41. Егер әсер етуші зат және түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан желілік фармакологиялық-кинетикалық қасиеттерді көрсетсе, бір рет енгізгеннен кейін және

дозаның бір мөлшерін көп рет енгізгеннен кейін әсер етуші зат жинақталған жағдайда түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанды және әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанды салыстыру жеткілікті болады.

42. Егер әсер етуші зат және түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан (плазмалық концентрацияның терапиялық диапазонында) желілік емес фармакологиялық кинетиканы көрсетсе, түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанды және әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанды кем дегенде барынша көп және барынша аз дозаларда салыстыру қажет. Егер түрлендіріліп және әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандар желілік еместіктің әртүрлі дәрежесін көрсетсе, қажет болған жағдайда олардың қосымша дозаларын салыстыруға болады.

2. Фармакологиялық-кинетикалық параметрлердің түрленгіштігін зерттеу

43. Осы кіші бөлімде сипатталған дозалар бір рет және көп рет енгізілетін зерттеулерде қызығушылық білдіретін фармакологиялық-кинетикалық параметрлердің дарааралық түрленгіштігін айқындау және осы критерий бойынша түрлендіріліп және әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандарды салыстыру қажет. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан үшін түрленгіштіктің әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысан үшін түрленгіштіктен асып кетпегені дұрыс, егер түрленгіштіктің осы асып кетуі ықтимал клиникалық салдарлар тұрғысынан негізделмесе.

3. Дозалардың пропорционалдығын зерттеу

44. Бірнеше доза немесе қалаулы дозаға қол жеткізу мақсатында түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның бірнеше бірлігін бір мезгілде қабылдау мүмкіндігі болған жағдайда әртүрлі дозалардың немесе түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның қабылданатын дозаларының пропорционалдығын зерттеу қажет. Дозаның пропорционалдығын бір реттік және әсер етуші зат жинақталған жағдайда дозаларды көп реттік енгізумен зерттеу арқылы бағалау қажет, оларда доза түзетілгеннен кейін барлық дозалаулардың (дозалардың) қызығушылық білдіретін фармакологиялық-кинетикалық параметрлері салыстырылады. Бұл жағдайда AUC-қа және 25 % қолайлылық диапазонына негізделген Биоеквиваленттілікке зерттеулер жүргізу қағидаларында келтірілген пропорционалдық критерийлері қолданылмайды, өйткені олар биоеквиваленттілікті зерттеулерде дозалауды таңдауға ғана қолданылады.

4. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың функционалдық сипаттамаларына әсер ететін негізгі факторлар

Тамақ

45. Доза бір рет енгізілетін фармакологиялық-кинетикалық зерттеуде тамақтың түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандардың биоқолжетімділігіне әсерін зерттеу қажет. Тамақтың дәрілік нысандардың биоқолжетімділігіне әсерін модельдеуге арналған оңтайлы эксперименттік шарттар тікелей дәрілік препаратты қабылдардың алдында майдың жоғары мөлшері бар алдын ала айқындалған жоғары калориялы тамақ ішуді қамтиды. Субъектілердің тамақтануды дәрілік препарат қабылданғанға дейін 30 минут бұрын бастауы және тамақтануды 30 минут ішінде аяқтауы ұсынылады. Бір рет тамақтануға арналған ас мәзірі мыналарды:

майдың жоғары сіңімділігін (тәуліктік рационда калорияның жалпы мөлшерінің шамамен 50%-ы);

жоғары калориялылықты (800-ден 1000 килокалорияға дейін);

ақуыздарды тұтыну есебінен 150 килокалорияның, көмірсуларды тұтыну есебінен 250 килокалорияның және майларды тұтыну есебінен 500 – 600 килокалорияның сіңуін қамтамасыз етуге тиіс.

Зерттеу туралы есепте тамақтың құрамын онда ақуыздардың, көмірсулардың және майлардың болуы мәніне граммен сипаттау, калориялардың абсолюттік және салыстырмалы (пайызбен) мөлшерін көрсету қажет.

46. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның функционалдық сипаттамаларына тамақтың әсеріне зерттеу жүргізуді жоспарлау түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысан әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанмен салыстырылатын басқа зерттеулерге, сондай-ақ тамақтың әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанға клиникалық маңызды әсерінің болуына тәуелді болады.

47. Егер тамақ әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанға клиникалық маңызды әсер етпесе, қалған фармакологиялық-кинетикалық зерттеулерде түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанды ашқарынға әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанмен салыстырылуы шартымен түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанды ашқарынға және ас қабылдағаннан кейін қосарлы тоғыспалы салыстыру жүргізген жеткілікті болады.

48. Тамақтың түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанға клиникалық маңызды әсері бар болған жағдайда тамақтың әрбір дәрілік нысанға әсерін сандық тұрғыдан айқындау үшін 4 топта тоғыспалы фармакологиялық-кинетикалық зерттеу жүргізген және дәрілік нысанды ашқарынға және ас қабылдағаннан кейін түрлендіріліп босап шығумен және дәрілік нысанды ашқарынға және ас қабылдағаннан кейін әдеттегідей босап шығумен салыстырған орынды болады.

49. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның бірнеше дозалары болған жағдайда тамақтың дәрілік нысанның биофармацевтикалық сипаттамаларына әсері мынадай барлық шарттар орындалған жағдайда ғана дозалардың бірі үшін зерттелуі мүмкін:

дозалар құрамы бойынша пропорционалды (мысалы, көп бірлікті дәрілік нысандар немесе құрамы бойынша пропорционалды таблеткалар болып табылады);

дозалардың ұқсас өндіру процесі бар;

дозалардың желілік фармакологиялық кинетикасы бар;

түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның әрбір дозасының еру профильдері ерітуге арналған бірқатар ортаға ұқсас.

Егер әзірлеу бағдарламасында зерттеуге арналған өзге дозаны таңдаудың негіздемесі ұсынылмаса, онда тамақтың әсер етуші заттың босап шығуына әсерін зерделеумен байланысты зерттеуді түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның сызығында барынша көп дозамен жүргізу қажет.

Егер жоғарыда көрсетілген шарттар орындалмаған жағдайда, тамақтың ең көп және ең аз дозалар үшін әсер етуші заттың босап шығуына әсерін зерттеу немесе соңғы нұсқаларды таңдау әдісін (bracketing) қолдана отырып зерттеу жүргізу қажет.

50. AUC және C_{max} есептеуден басқа, тамақтың әсер етуші заттың босап шығуына әсерін бағалауды орындау кезінде дәрілік нысан дозаларының барлық сызықтары үшін "концентрация – уақыт" профильдеріне ұқсастарды тексеру арқылы әсер етуші заттың түрлендіріліп босап шығуының сапалық сипаттамаларын да салыстыру және олардың өзгерістерінің маңызды еместігін растау қажет.

51. Тамақтың түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның оның қауіпсіздігі мен тиімділігінің өзгерісіне қатысы бойынша әсер етуші затының босап шығуына қаншалықты клиникалық маңызды болып табылатынын талдау қажет. Қажет болған жағдайда дәрілік препарат туралы ақпаратта дәрілік препаратты тамақтануға қатысы бойынша қабылдау жөніндегі ұсынымдар келтіріледі. Дәрілік препаратты дозалау жөніндегі ұсынымдарды негіздеу үшін тамақтың басқа түрімен немесе дәрілік препаратты уақыттың белгілі бір интервалдарында тамақтанғанға дейін және одан кейін қабылдау кезінде қосымша зерттеулер жүргізу талап етілуі мүмкін.

52. Егер дәрілік препаратты әзірлеу кезінде құрамы және (немесе) оны өндіру процесі әсер етуші заттың босап шығу сипаттамаларын ықтимал өзгертуі мүмкін болатындай өзгерсе, онда дәрілік препараттың өзгерген дәрілік нысанынан әсер етуші заттың босап шығуына тамақтың әсерін қайталап бағалау талап етілуі мүмкін.

53. Кейбір көп бірлікті дәрілік нысандардың дәрілік препараты туралы ақпаратта мұндай препараттың ашылуы мүмкін екендігі және пеллеттерін (түйіршіктерін), мысалы, тамақтың жұмсақ түрлерімен қабылдауға, газдалмаған суы бар стаканда үдетуге және шайнамай жұтуға немесе асқазан зонды арқылы қабылдауға болатыны көрсетілуі мүмкін. Дәрілік препаратты енгізудің осындай қосымша тәсілі туралы ақпаратты қосу үшін ашылмаған және ашылған дәрілік нысандардың эквиваленттілігін

растайтын тұрақтылыққа және *in vitro* еруге қосымша сынақтар жүргізу қажет. Енгізудің қосымша тәсілдерін елестететін биоэквиваленттілікті зерттеудің жоқтығын негіздеу қажет.

Асқазан-ішек жолының функциясы

54. Егер ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты асқазан-ішек жолының функцияларына әсер ететін басқа да дәрілік препараттармен (мысалы, опиоидтармен) бірге қолдану болжанса, ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның функционалдық сипаттамаларын басқа дәрілік препараттармен бірге қолдану шарттарында зерттеу қажет.

55. Егер ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препарат асқазан-ішек жолы функцияларының айқын білінетін бұзылыстарымен сүйемелденетін аурулары бар пациенттерге қолдануға арналса, онда осындай дәрілік препараттың биофармацевтикалық қасиеттері пациенттердің осы тобында қосымша зерделенуге тиіс.

Босап шығудың болжанбаған сипаттамалары

56. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның құрамындағы әсер етуші заттың барлық мөлшерінің немесе елеулі бөлігінің болжанбаған жылдам босап шығуы дозаның жылдам босап шығуы (дозаның тасталуы) деп аталады. Дәрілік препараттың әсер етуші затының қолдануға арналған көрсеткіштері мен терапиялық диапазонына қарай дозаның жылдам босап шығуы осындай дәрілік препараттың қауіпсіздігінің азаюына және (немесе) тиімділігінің кемуіне байланысты пациенттер үшін айтарлықтай қауіп тудыруы мүмкін.

57. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандардың алдын ала көзделмеген экспозициясына әкеп соқтыратын болжанбаған босап шығудың туындауы тәуекелін болдырмау қажет. Егер түрлендіріліп босап шығудың сәйкес келмейтін профилі бар дәрілік препараттың неғұрлым жоғары максималды экспозициясы байқалса немесе әсер етуші зат дозасының жылдам босап шығуы болжанса (мысалы, кейбір зерттеу субъектілерінің асқазанының тұрақты қышқыл ортасында дәрілік нысандағы тұрақсыз әсер етуші зат концентрациясының болмауы), дәрілік нысанның осындай биофармацевтикалық жетімсіздігінің алдын алу үшін дәрілік препараттың құрамын толықтыру және (немесе) оны өндіру әдісін пысықтау қажет.

58. Неғұрлым жоғары максималды экспозиция асқазан ішіндегілерден босатылған соң ғана кейіннен әсер етуші заттың босап шыққан дозасының абсорбциясымен неғұрлым ұзақ уақыт кезеңі ішінде (мысалы, асқазанның баяу босатылуы жағдайында) асқазандағы әсер етуші заттың босап шығуы салдарынан ұзартылып босап шығатын

дәрілік препараттарда байқалуы мүмкін. Дәрілік препараттың әсер етуші затының осындай болжанбаған артуы бақыланбайтын босап шығуға әкеп соқтыратын осы дәрілік препараттың тиісті сапасымен келісілмейтіндіктен, дәрілік препараттың асқазанда ұзақ уақыт болуының алдын алу үшін осы дәрілік препаратты дозалау бойынша, мысалы, ас қабылдаумен қатынасы бойынша ұсынымдар беру қажет.

Алкогольдің әсері

59. Кейбір ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандардың құрамында суға қарағанда спирт ерітінділерінде оңай еритін әсер етуші және (немесе) қосымша заттар болады. Алкогольдік сусындарды және осындай дәрілік препараттарды бір мезгілде пайдалану әсер етуші зат дозасының жылдам босап шығуына әкеп соқтыруы мүмкін. Осындай дәрілік нысандар үшін спиртті ерітінділердегі *in vitro* әсер етуші заттың босап шығуына зерттеулер жүргізу қажет. Егер спирттің жоғары немесе төмен концентрациялары кезінде қысқа уақыт ішінде немесе спирттің төмен концентрациясы кезінде ұзақ уақыт ішінде *in vitro* әсер етуші заттың жедел босап шығуы байқалса, дәрілік нысанның құрамын және (немесе) оны өндіру әдісін өзгерту қажет. Дәрілік препараттың әсер етуші затының *in vitro* алкогольмен өзара әрекеттесуін дәрілік нысанның құрамын және (немесе) оны өндіру әдісін өзгертумен алдын алудың мүмкін болмайтыны туралы негіздеме болған жағдайда ғана, дәрілік препарат үшін алкогольмен осындай өзара әрекеттесудің жоқтығын негіздеуді *in vivo* зерттеулері түрінде жүргізуге рұқсат етіледі.

60. Дәрілік препараттан әсер етуші зат дозасының *in vivo* алкогольдің әсерімен жылдам босап шығуына зерттеулер жүргізу кезінде түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты адамның алкоголь сусынының алдын ала белгіленген дозасымен ашқарынға қабылдауы жағдайларында осы әсер етуші заттың жүйелі экспозициясын салыстыру қажет. Зерттеу нәтижелері туралы есепте жүйелі экспозицияның топтық орташа мәнінің өзгеруінің клиникалық маңыздылығын, сондай-ақ дәрілік препараттың әсер етуші затын алкогольмен бірге және алкогольсіз қабылдау кезінде оның жүйелі экспозициясының зерттеу субъектілерінің әрқайсысында бақыланатын жеке қатынастарының клиникалық маңыздылығын көрсету қажет.

61. Егер дәрілік нысанның құрамын және (немесе) оны өндіру әдісін өзгерту арқылы алдын алу мүмкін болмайтын *in vivo* әсер етуші зат дозасының айтарлықтай жылдам босап шығуы ықтималдығы жоғары болса, дәрілік препараттың "пайда – тәуекел" арақатынасын мұқият бағалау қажет. Дәрілік препаратты қолдануға қарсы көрсеткіштердегі алкогольді тұтынуды шектеу туралы ақпарат дәрілік препараттың алкогольмен өзара әрекеттесуінің алдын алудың лайықты шарасы болып табылмайды. Дәрілік препараттың алкогольмен өзара әрекеттесуі туралы ақпарат дәрілік препарат туралы ақпаратта (егер мұндай өзара әрекеттесу әсерді маңызды клиникалық потенциялауға немесе зиянды жиынтық әсерге әкеп соқтырса) көрсетілуге тиіс. Дәрілік

препарат туралы ақпаратта құрамында спирт бар өнімдерді қабылдауға байланысты өзге де сақтық шаралары көрсетілуге тиіс. Осындай дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасын қалыптастыру кезінде оның құрамына дәрілік препараттың алкогольмен жағымсыз өзара әрекеттесуінің алдын алуға байланысты тәуекелдерді басқарудың әртүрлі стратегияларын талдау нәтижелері енгізілуге тиіс.

5. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның функционалдық сипаттамаларына әсер ететін өзге де факторлар.

Дәрілік препаратты пациенттердің ерекше топтарына қолдану

62. Жануарлардан алынатын тамақты тұтынбайтын пациенттердің, балалардың және қартайған пациенттердің, сондай-ақ антацидтерді тұрақты түрде қабылдайтын пациенттердің күніне 1 рет ішке қабылдауына арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде әртүрлі физиологиялық факторларды (мысалы, тамақтың асқазан-ішек жолымен өту уақытын, рН мәнін, тамақтану жиілігін және тамақтың түрін) назарға алу қажет.

Дәрілік препаратты енгізу (жағу) орнының плазмадағы әсер етуші заттың концентрациясына әсері

63. Егер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратта енгізудің бірнеше жолы болжанса немесе оның адам денесінің әртүрлі тұстарына жағылуы мүмкін болса, онда тіркеу дерекнамасының құрамына осындай дәрілік препараттарды енгізудің әртүрлі жолдары кезінде, сондай-ақ дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында ұсынылатын инъекцияны орындау немесе пластырьлерді аппликациялау орындарын белгілеу кезінде әсер етуші заттың абсорбциясын зерделеу нәтижелерін енгізу қажет. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты енгізудің немесе аппликациялаудың әрбір орны үшін дәрілік препаратты қолданудың қауіпсіздігін және көндігу қабілеттілігін бағалау қажет.

64. Тіркеу дерекнамасында теріастылық (бұлшықетішілік) енгізу жолдары бар түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандардағы дәрілік препараттар және трансдермалдық пластырьлер үшін плазмадағы әсер етуші заттың концентрациясы дәрілік препаратты кезекті енгізудің (трансдермалдық пластырьді аппликациялаудың) алдында терапиялық диапазонда қалатынын растайтын зерттеу нәтижелерін ұсыну, сондай-ақ дәрілік препаратты тері астынан (бұлшықетішілік деподан) алғаннан немесе трансдермалдық пластырьді алғаннан кейін қан плазмасындағы дәрілік препараттың әсер етуші затының концентрациясының азаюын зерделеу нәтижелерін келтіру қажет.

Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың әсер етуші затының көп фазалы босап шығуы

65. Бір реттік қабылдау кезінде әдеттегі дәрілік препаратты дозалаудың тәулігіне 3 немесе 4 рет қабылдау схемасына сәйкес келетін әсер етуші заттың босап шығуын қайта жаңғырту үшін ғана әзірленген түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттар бар. Осындай түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттар үшін "әсер етуші заттың плазмалық концентрациясы – уақыт" профилі тәулігіне бір рет қабылданғаннан кейін бір тәулік ішінде дозалаудың әдеттегі режимінде қолданылған әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандағы дәрілік препараттан әсер етуші затты босатып шығару профиліне баламалы болуға тиіс. Осы "әсер етуші заттың плазмалық концентрациясы – уақыт" профилдері эквивалентті болмаған жағдайда оны түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың және әдеттегідей босап шығатын дәрілік препараттың тиімділігіне және (немесе) қауіпсіздігіне салыстырмалы қосымша клиникалық деректермен растау талап етіледі.

Дәрілік препараттың асқазанда болу уақытын ұлғайту

66. Асқазанда ыдырайтын бір бірліктік дәрілік нысандағы дәрілік препараттан асқазанды босату неғұрлым баяу болуы немесе уақыты бойынша препаратты қабылдаудан қабылдауға дейін ерекшеленуі мүмкін. Ол дәрілік нысанның ішекте еритін қабығы бар және кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік препараттар үшін күтілмеген салдарларға әкеп соқтырады. Егер дәрілік препараттың құрамында қышқылға сезімтал әсер етуші зат болса және оны босатып шығару асқазан босағанға дейін жүрсе, онда ол дәрілік препараттың әсер етуші затының абсорбциясы мен элиминациясының нақты процесін көрсетпейтін "плазмалық концентрация – уақыт" профилдерінің пайда болуымен әсер етуші заттың деградациясына әкеп соқтыруы мүмкін. Бұдан басқа, әсер етуші заттың босап шығуы асқазанда ұзақ болуының салдарынан айтарлықтай баяулауы мүмкін. Сондықтан зерттеулерде үлгілерді іріктейтін уақыт кезеңі:

әсер етуші заттың өлшенетін концентрациясын алуға (әсер етуші заттың жартылай шығарылуы кезеңін ғана емес, сонымен бірге осы әсердің ықтимал туындауын да ескере отырып);

зерттеу туралы есепте асқазанның баяу босатылуының түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттан әсер етуші затты босатып шығару процесіне әсерін сипаттауға мүмкіндік беретіндей түрде таңдалуға тиіс.

6. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттарды терапиялық зерттеулер

67. Егер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандарды әзірлеу әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанды әзірлегеннен кейін орындалса және әзірлеу бағдарламасы мен түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамасында салыстыру зерттеулерін жүргізуден бас тартудың тиісті негіздемесі

ұсынылмаса, фармакологиялық-кинетикалық деректерге қосымша дәрілік препараттың салыстырмалы клиникалық тиімділігінің және қауіпсіздігінің деректерін ұсыну қажет. Әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандағы дәрілік препараттардың тиімділігі мен қауіпсіздігі белгілі болғандықтан, екі дәрілік нысанның клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігін осындай салыстырудың негізгі міндеті түрлендіріліп босап шығатын жаңа дәрілік нысанның түрлендірілмей босап шығатын тіркелген дәрілік нысан сияқты қауіпсіз және тиімді екенін растау болып табылады. Әзірлеу бағдарламасында және тіркеу дерекнамасында түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанның қосымша мәлімделген артықшылықтарын растайтын немесе негіздейтін мәліметтерді және деректерді ұсыну қажет.

68. Егер "концентрация – әсер" тәуелділігін бағалау әсер етуші заттың (белсенді метаболиттің (метаболиттердің)) плазмалық концентрациясы мен клиникалық жауаптың арасында айқын тәуелділік бар болса, ерекше жағдайларда клиникалық зерттеулерді жүргізбеуге жол беріледі. Бұл жағдайда тиімділік пен қауіпсіздіктің сол немесе жақсартылған дәрежесін фармакологиялық-кинетикалық-фармакологиялық-динамикалық зерттеулердің нәтижелерімен растауға болады.

69. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттар үшін фармакологиялық-кинетикалық-фармакологиялық-динамикалық тәуелділікті бағалау кезінде осы дәрілік нысандағы және әдеттегі (түрлендірілмеген) дәрілік нысандағы дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсеріндегі әсер етуші зат абсорбциясының жылдамдығындағы және әсер етуші зат концентрациясының флуктуацияларындағы жылдамдық айырмашылықтарымен түсіндірілетін айырмашылықтарды бағалау қажет. "Концентрация – әсер" тәуелділігін анықтау және түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты қолдану режимі үшін және әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандағы тіркелген дәрілік препаратты қолдану режимі үшін "теңбе-тең концентрация – уақыт" профильдерінің арасындағы айырмашылықтардың клиникалық маңыздылығын анықтау қажет. Әсер етуші заттың абсорбциясы мен флуктуациясының экспозициясымен, концентрациясымен, жылдамдығымен шарттастырылатын терапиялық және уытты әсерлерге көндігушілікті де зерттеу қажет.

Терапиялық зерттеулер жүргізуден бас тарту

70. Егер төмендегі жағдайлардың кемінде біреуі орындалса терапиялық зерттеулер жүргізбеуге рұқсат етіледі:

а) босап шығудың басқа механизмін иеленетін дәрілік препараттың функционалдық сипаттамаларын және оның дозалау режимін имитациялау мақсатында әзірленген түрлендіріліп босап шығатын жаңа дәрілік препарат үшін $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ және $AUC_{(0-t)}$ фармакологиялық-кинетикалық параметрлері бойынша референттік және зерттелетін

препараттардың биоэквиваленттілігі расталған (мысалы, босап шығуының әртүрлі уақытымен пульсті (үзік-үзік) босап шығатын көп фазалы дәрілік нысанда);

б) егер профиль түріндегі айырмашылық дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі үшін маңызды еместігін негіздеу мүмкін болса ("экспозиция – жауап" тәуелділігін және "нысан – жауап" профилін талдау негізінде), $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ және $AUC_{(0-t)ss}$ фармакологиялық-кинетикалық параметрлері бойынша референттік және зерттелетін препараттардың биоэквиваленттілігі расталған ("плазмалық концентрация – уақыт" профилінің график түріндегі айырмашылығына қарамастан);

в) дәрілік препарат үшін мынадай шарттардың жиынтығы белгіленген:

дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігінің нақты айқындалған терапиялық терезесі бар;

дәрілік препараттың әсер етуші затының жүйелі қан айналымына түсу жылдамдығының оның қауіпсіздік және тиімділік профиліне, сондай-ақ дәрілік препаратқа толеранттылықты дамыту тәуекеліне әсер етпейтіні белгілі;

референттік және зерттелетін препараттардың $AUC_{(0-t)ss}$ фармакологиялық-кинетикалық параметрі бойынша биоэквиваленттілігі расталған;

түрлендіріліп босап шығатын жаңа дәрілік препараттың $C_{max,ss}$ аз немесе тіркелген дәрілік препараттың $C_{max,ss}$ баламалы, сол кезде түрлендіріліп босап шығатын жаңа дәрілік препараттың $C_{min,ss}$ жоғары немесе тіркелген дәрілік препараттың $C_{min,ss}$ баламалы екендігі белгіленген.

Терапиялық зерттеулерді жоспарлау

71. Терапиялық әсердің қарқындылығы мен ұзақтығын және түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты әдеттегідей босап шығатын тіркелген дәрілік препаратпен салыстыру бойынша жағымсыз әсерлерін бағалау үшін түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты салыстырмалы зерттеулерді тиісті түрде жоспарлау және жүргізу қажет. Зерттеулерде түрлендіріліп босап шығатын жаңа дәрілік препараттың әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандағы тіркелген дәрілік препаратқа қатысы бойынша клиникалық маңызды артықшылығын, егер ондай қасмиеттер мәлімделсе, анықтау қажет. Зерттеулерді жоспарлау кезінде мынадай факторларды ескеру қажет:

а) дәрілік заттардың жекелеген терапиялық сыныптарының тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау кезінде оларды қабылдағаннан кейін 24 сағат ішінде және жеке, кезекті дозаны қабылдаудың арасындағы интервалдың соңында түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың әсерлерін бағалауды көздеу (мысалы, анальгетикалық заттарды зерттеу кезінде ауруды фармакологиялық бақылауды жоғалтумен байланысты аурудың білінуін бағалау);

б) ерекшеленетін шектік дозаларды иеленетін дәрілік препараттардың бірнеше әсерін бағалау кезінде:

терапиялық әсер дәрілік заттардың қарастырылатын терапиялық сыныбы үшін тиімділікті бағалау критерийлері ретінде қабылданған дәрілік препараттардың фармакологиялық-кинетикалық немесе клиникалық әсерлерінің негізінде сандық тұрғыдан бағалануға тиіс;

түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың тиімділік және қауіпсіздік көрсеткіштерін зерттелмеген көрсеткіштерге экстраполяциялауға дәрілік препараттың осы көрсеткіштер тобындағы әсерінің қолдану көрсеткіштеріне бірдей механизмі болған кезде ерекше жағдайларда (егер оны өтініш беруші тиісті түрде негіздесе) жол беріледі;

қауіпсіздікті зерттеуді ұзартылған терапиялық әсер ұзақ қолдану кезінде дәрілік препараттың қауіпсіздігі профилін нашарлатуы мүмкін жағдайларда орындау қажет.

72. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты және әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандағы дәрілік препаратты қолданғаннан кейін әсер етуші заттың экспозицияларының теңдігі белгіленетін клиникалық зерттеулер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың аз емес терапиялық тиімділігін немесе эквиваленттілігін растау үшін жүргізілуі мүмкін. Клиникалық зерттеулердің кез келген түрін жоспарлау және талдау кезінде Еуразиялық экономикалық комиссия қабылдайтын клиникалық зерттеулерде биостатистиканы қолдану қағидаттары жөніндегі нұсқаулықтың нұсқауларын ескеру қажет.

73. Түрлендіріліп босап шығатын зерттелініп отырған дәрілік препаратты референттік дәрілік препаратпен салыстыру кезінде фармакологиялық-кинетикалық немесе клиникалық зерттеулердің (эквиваленттілікті растауға арналған зерттеу немесе кем емес тиімділікті зерттеу) түрін таңдау бағаланатын әсердің немесе қауіпсіздік көрсеткішінің түрі негізге алына отырып айқындалады. Егер дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі бір-бірімен тығыз байланысты болса, зерттеліп отырған әсер эквиваленттілік шекараларының шегінде екендігін растау үшін эквиваленттілікке зерттеу жүргізу қажет. Егер зерттеліп отырған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың және әдеттегі дәрілік нысандағы референттік дәрілік препараттың қауіпсіздігі бір-бірінен ерекшеленсе, онда кем емес тиімділік зерттеулерін орындап, тиімділік көрсеткіштерін ғана зерделеуге жол беріледі.

74. Қажетті зерттеулердің түрін таңдау мынадай факторларға:

тиісті фармакологиялық-кинетикалық түпкі нүктелерді айқындау мүмкіндігіне;
дәрілік препараттың фармакологиялық-динамикалық маркерлері мен клиникалық тиімділігі арасындағы тәуелділік туралы деректердің болуына;

талдаудың қажетті сезімталдығын қамтамасыз ету мүмкіндігіне;

кем емес тиімділік шекараларын немесе эквиваленттілік шекараларын айқындау мүмкіндігіне байланысты болады.

75. Осындай эквиваленттілік және кем емес тиімділік зерттеулеріне түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты және әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандағы дәрілік препаратты қабылдауға қосымша плацебо препаратын қабылдау қосылуы мүмкін. Егер талдаудың қажетті сезімталдығын қамтамасыз ету мүмкін болмаса, қабылдау кезеңін зерттеуге плацебо препаратын немесе аз дозадағы дәрілік препаратты қосу міндетті.

76. Клиникалық зерттеу бағдарламасына және зерттеу нәтижелері жөніндегі есепке зерттеудің таңдап алынған түпкі нүктесі фармакологиялық-динамикалық көрсеткішке негізделген-негізделмегеніне қарамастан, эквиваленттіліктің немесе кем емес тиімділіктің белгіленетін шекараларын таңдау және негіздеу жөніндегі бөлімді қосымша енгізу қажет.

77. Егер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың әдеттегідей босап шығатын дәрілік препараттың көрсеткішінен ерекшеленетін қолдануға арналған көрсеткіші бар болса, клиникалық зерттеулер бағдарламасында Одақ құқығына кіретін актілерге, сондай-ақ осындай түрдегі ғылыми зерттеулердің заманауи жай-күйіне сәйкестікке бағалау жүргізу қажет.

78. Егер дәрілік препарат түрлендіріліп босап шығатын пластырь нысанында немесе инъекциялық депо-препарат нысанында шығарылса, оны жергілікті қолданудың қауіпсіздігін зерттеу қажет. Пластырьді алғаннан кейін оның әсер етуші затының қалдық мөлшерлерінің қауіпсіздігін олардың ықтимал қате қолданылуы және қоршаған ортаға әсері (экологиялық тәуекелдер) тұрғысынан бағалау қажет.

79. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысанмен салыстырғандағы мәлімделген артықшылығын клиникалық зерттеулер жүргізу арқылы растау қажет. Мұндай зерттеулерді жоспарлау медицинаның тиісті саласындағы ғылыми басшылықтардың нұсқауларына сәйкес жүргізілуге тиіс.

80. Егер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препарат үшін әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандағы дәрілік препаратпен салыстырғанда жүйелі жағымсыз реакциялардың аз саны мәлімделсе, оны тиісті зерттеулермен растау қажет.

VI. Түрлендіріліп босап шығатын тіркелген дәрілік нысанмен салыстырылатын түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандар

1. Жалпы ережелер

81. Ішке қабылдауға арналған дәрілік нысандарға қатысты ұқсас 2 дәрілік нысанмен (зерттелетін және референттік) салыстыру жолымен олардың биоэквиваленттілігіне зерттеу жүргізу ұсынылады. Түрлендіріліп босап шығатын қайта өндірілген дәрілік препаратты түрлендіріліп босап шығатын референттік дәрілік препаратпен немесе ол үшін биоэквиваленттілік мәлімделетін дозалау сызығының кеңеюі болып табылатын

әдеттегідей босап шығатын дәрілік нысандағы дәрілік препаратпен салыстыру қажет. Бағдарламаны әзірлеу, Биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізу қағидаларының негізгі мәтінінде келтірілген қайта өндірілген дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеу туралы есептілік жүргізу, бағалау да түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандардың биоэквиваленттілігін зерттеуге қолданылады. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандарға арналған өзіндік ерекшелікті аспектілер осы бөлімде келтірілген.

82. Егер бірдей дәрілік нысандағы 2 препарат қосалқы заттар немесе босап шығуды бақылайтын механизм бойынша өзгешеленсе, егер олар ашқарынға бір рет қабылдағаннан кейін және ас қабылдағаннан кейін, сондай-ақ қажет болған жағдайда көп рет енгізгеннен кейін *in vivo* биоэквивалентті болса, оларды қайта өндірілген деп тануға болады.

83. Егер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың қосымша дозалары үшін биовейвер критерийлері сақталған жағдайда және биоэквиваленттілігін растау түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың бір дозасы үшін жүргізілсе, зерттеулердің мынадай көлемін орындау қажет:

а) егер түрлендіріліп босап шығатын референттік дәрілік препараттың фармакологиялық кинетикасы желілік болып табылса, түрлендіріліп босап шығатын қайта өндірілген дәрілік препараттың ең жоғары дозасы үшін бір рет және көп рет дозалау жүргізілетін зерттеулерді орындау қажет;

б) егер түрлендіріліп босап шығатын референттік дәрілік препараттың фармакологиялық кинетикасы желілік емес болса – зерттеулерді әдістің барынша сезімталдығын қамтамасыз ететін дозамен жүргізу қажет. Зерттеу үшін аз дозалы дәрілік препаратты таңдау дәрілік препаратты қолданудың қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында негізделуі мүмкін.

84. Әдетте, түрлендіріліп босап шығатын қайта өндірілген дәрілік препаратты зерттеу дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізіледі. Егер түрлендіріліп босап шығатын қайта өндірілген дәрілік препараттың қандай да бірі үшін осындай зерттеулердің қауіптілігіне байланысты дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізу мүмкін болмаса, оларды пациенттердің қатысуымен орындайды. Бұл ретте төменде келтірілген нұсқауларға сәйкес бір реттік те, сондай-ақ көп реттік те дәрілік препаратпен зерттеулер жүргізген дұрыс. Егер пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізу қолайлы болмаса, онда мұндай зерттеулер дені сау еріктілермен жүргізілетін түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты көп рет дозалау зерттеулерімен ауыстырылуы мүмкін.

85. Егер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препарат үшін соңғы нұсқаларды таңдау критерийлері орындалса, соңғы нұсқалар ретінде таңдап алынған түрлендіріліп босап шығатын қайта өндірілген дәрілік препараттың 2 дозасына арналған биоэквиваленттілікті растау үшін:

пациенттердің қатысуымен түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың ең көп дозасына зерттеу жүргізу және дені сау еріктілердің қатысуымен түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың ең аз дозасына зерттеу жүргізу;

түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың салыстырылатын дозаларының еру профильдерін және олардың фармакологиялық-кинетикалық параметрлерінің желілігін бағалауды орындау және Биоэквиваленттілікке зерттеулер жүргізу қағидаларының III бөлімінің 7-кіші бөліміне сәйкес дәрілік препараттың барынша сезімтал дозасын айқындау қажет.

86. Дәрілік препараттардың тамақпен өзара әрекеттесуімен шарттастырылған дәрілік препараттарды зерттеу шеңберінде анықталған айырмашылықтар зерттелетін дәрілік препаратты референттік дәрілік препаратқа қатысы бойынша қайта өндірілген деп есептеуге мүмкіндік бермейтін осы дәрілік препараттардың арасындағы айырмашылықты көрсетеді. Егер дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігі оны қолдану кезінде дәрілік препараттың биофармацевтикалық қасиеттеріне тамақтың әсерін азайтуға мүмкіндік беретін дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында көрсетілген шарттарға сәйкес расталса, алайда дәрілік препараттардың осы биоэквиваленттілігін дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында көрсетілген шарттардан ерекшеленетін қабылдау шарттарында растау мүмкін болмаса, онда зерттеліп отырған дәрілік препарат қайта өндірілген дәрілік препаратқа қойылатын талаптарға сәйкес келмейді, бірақ гибридтік дәрілік препарат ретінде тіркеуге жіберілуі мүмкін.

Дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеу бағдарламасында және дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасында қосалқы заттардың құрамындағы айырмашылықтардың дәрілік препараттың дәрілік нысанының биофармацевтикалық қасиеттеріне әсерін бағалау жөніндегі деректерге негізделген зерттеулердің бір бөлігін жүргізуден бас тартудың ғылыми негіздемесі болған жағдайда:

көп реттік дозалаумен зерттеулер жүргізбеуге;

дәрілік препараттың зерттелетін дозаларының диапазонын анықтауға баламалы тәсілдемелерді пайдалануға;

түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың зерттеулері үшін соңғы нұсқаларды таңдау әдісін қолдану кезінде әртүрлі дозалар құрамының бір-біріне қатысы бойынша пропорционалдығын бағалаудың баламалы тәсілдемесін пайдалануға жол беріледі.

Ұсынылған аргументтерді негіздеу кезінде өтініш беруші қайта өндірілген дәрілік препараттарды әзірлеу мәселелерін реттейтін Комиссия актілерінің ережелеріне сілтемелерді келтіруі қажет. Мүше мемлекеттердің уәкілетті органдары (сараптау ұйымдары) дәрілік нысанның түрін, оның құрамын және осындай дәрілік

препараттардың биофармацевтикалық қасиеттеріне, қауіпсіздігіне, сапасына және тиімділігіне әсер ететін өзге де факторларды ескере отырып дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасында ұсынылған бағалауды орындауға тиіс.

2. Ішке қабылдауға арналған ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттар үшін биоэквиваленттілікті бағалауды орындау шарттары

87. Ұзартылып босап шығатын 2 дәрілік препараттың биоэквиваленттігі төмендегілерді растауға бағытталған зерттеулерде бағаланады:

а) зерттелетін дәрілік препарат референттік дәрілік препараттың ұзартылып босап шығуының мәлімделген сипаттамаларын білдіреді;

б) зерттелетін дәрілік препараттың әсер етуші заты болжанбай босап шықпайды (дозаның жылдам босап шығуы болмайды);

в) зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың функционалдық сипаттамалары бір рет қабылдағаннан кейін және теңбе-тең жай-күйінде эквивалентті;

г) бір рет дозалайтын зерттеуде тамақ қабылдау зерттелетін және референттік екі дәрілік препараттардың *in vivo* дәрілік нысанының функционалдық сипаттамаларына салыстырмалы әсер етеді

3. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін растау үшін қажетті зерттеулер

88. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін растау үшін:

а) зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды бір рет дозалаумен ашқарынға жүргізілетін зерттеу;

б) зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды бір рет дозалаумен өте майлы тамақ ішкеннен кейін жүргізілетін зерттеу;

в) зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды көп рет дозалаумен зерттеу талап етіледі.

Дәрілік препараттарды бір рет дозалаумен зерттеу

89. Зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың ашқарынға және ас қабылдағаннан кейін бір рет енгізілетін дозасын бағалау мынадай схемалардың бірі бойынша жүргізіледі:

а) 4 қолдану шартының бірін-бірі толықтыратын 4 дәйектіліктерімен төрт кезеңдік тоғыспалы зерттеуді орындау. Зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды ашқарынға, сондай-ақ дәрілік препаратты қабылдағанға дейінгі белгілі бір уақытта майдың жоғары мөлшері бар тамақты ішкеннен кейін бағалау қажет;

б) зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың бір рет енгізілетін дозасына 2 тоғыспалы зерттеулерді орындау. Бірінші зерттеуде ашқарынға қабылданатын зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды салыстыру қажет. Бұл ретте зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды 2 кезеңнің шеңберінде және қолданудың 2 дәйектілігінде енгізеді. Екінші зерттеуде зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды қабылдардың алдында белгілі бір уақытта майдың жоғары мөлшері бар тамақты ішу кезінде, сондай-ақ тамақтың ықтимал әсерін сипаттайтын оның биоқолжетімділігі туралы деректер алу мақсатында зерттелетін дәрілік препаратты ашқарынға қабылдаумен зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды салыстырады;

в) зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды қолданудың 2 кезеңінде және 2 дәйектілікпен тоғыспалы 2 зерттеуді орындау. Бір зерттеуді ашқарынға орындау қажет. Екінші зерттеуді зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды қабылдардың алдындағы белгілі бір уақытта майдың жоғары мөлшері бар тамақты ішкеннен кейін жүргізу қажет.

Дәрілік препараттарды көп рет дозалаумен зерттеу

90. Егер зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың ең көп дозаларымен жүргізілген бір реттік дозалануы бар зерттеуде зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың бірінші дозасынан кейінгі орташа $AUC_{(0-t)}$ орташа $AUC_{(0-\infty)}$ -тің 90 % астамын құраған және организмде әсер етуші заттың көп жинақталуы күтілетін (кумуляция) жағдайда көп реттік дозалануы бар зерттеулерді жүргізу қажет. Бұл жағдайда зерттелетін дәрілік препараттың биоэквиваленттілігін бір реттік дозалануы бар зерттеуде "плазмалық концентрация – уақыт" қисығының нысанын сипаттайтын қосымша параметрлерді пайдалана отырып растау қажет. Фармакологиялық-кинетикалық қисықтың астындағы бастапқы ішінара алаңды (i ішінара $AUC_{(0-t_{\text{кесу}})}$) және алдын ала таңдап алынған уақытша кесу нүктесімен бөлінген фармакологиялық-кинетикалық қисықтың астындағы терминалдық ішінара алаңды (i ішінара $AUC_{(t_{\text{кесу}}-t_{\text{соңғы}})}$) зерттеу қажет (мысалы, кесу нүктесі ретінде өзге ғылыми негіздемелер болмаған жағдайда дозалау интервалының жартысына тең шаманы пайдалану қажет).

Жинақтау (кумуляция) туындаған барлық жағдайларда ($AUC_{(0-t)}$ бірінші дозадан кейін орташа $AUC_{(0-\infty)}$ -тің 90 %-дан азын қамтиды) көп реттік дозалауы бар зерттеу жүргізуді талап етеді. Теңбе-тең жай-күйдегі зерттеулерді референттік дәрілік препарат үшін дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес дәрілік препаратты тамақпен бірге қабылдау кезінде жүргізу ұсынылады. Егер дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында препаратты тамақ ішкеннен кейін қабылдау қажет деп көрсетілсе, онда

зерттеу тамақ ішілгеннен кейін ғана (стандарттық тамақтану) (профильді айқындау күнін қоса алғанда) жүргізіледі. Егер дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында препаратты ашқарынға немесе тамақтануға қарамастан қабылдау қажет деп көрсетілсе, зерттеу ашқарынға жүргізіледі. Егер көп реттік дозалануы бар зерттеуде дәрілік препараттарды ашқарынға қабылдау қолданылса, тамақтанудың нақты режиміне барынша жақындастырылған шарттарды модельдеу қажет. Мысалы, зерттелетін дәрілік препаратты таңертеңгілік енгізу 10 сағаттық ашығу кезеңін ұстануды талап етеді, дәрілік препараттарды енгізудің қалған режимдері кезінде енгізудің алдында 4 сағаттық ашығуды сақтау жеткілікті. Дәрілік препараттарды әрбір енгізуден кейінгі ашығу кем дегенде 2 сағатқа созылуға тиіс.

91. Биоэквиваленттілікті зерттеулерде организмнің тепе-тең жай-күйін модельдеу кезінде алдыңғы дәрілік препаратты қабылдағаннан кейінгі шайылып кету кезеңі алдыңғы дәрілік препаратты қабылдағаннан кейін (тікелей қайта қосу) концентрацияның артуының осы кезеңінің жеткілікті ұзақтығының (жартылай шығарудың кемінде 5 терминалдық кезеңіне тең) болуы шартымен концентрацияның артуы кезеңімен жабылуы мүмкін. Организмнің тепе-тең жай-күйіне қол жеткізу әрбір дәрілік препаратты оның кезекті енгізілуінің алдында кемінде 3 концентрацияны салыстыру жолымен бағаланады. Организмнің тепе-тең жай-күйіне қол жеткізу үшін дәрілік препаратты қабылдау кезеңін айқындау кезінде дәрілік препараттың әсер етуші затының жартылай шығуы кезеңінің шамасын да ескеру қажет.

Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың зерттелетін дозасы (дозалары)

Түрлендіріліп босап шығатын бір бірлікті дәрілік препараттар

92. Бірнеше дозалары бар бір бірлікті дәрілік препараттар үшін зерттелетін дозалар мен зерттеулер жүргізу шарттарын таңдауға қатысты мынадай қағидаттар қолданылады :

а) бір реттік дозалануы бар зерттеулерде – егер референттік дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында ашқарынға немесе тамақтануға қарамастан қабылдау туралы нұсқаулар қамтылса:

барлық дозаларға қатысты ашқарынға бір реттік дозалаумен зерттеу жүргізу қажет. Алайда жеткілікті негіздеме болған жағдайда соңғы нұсқаларды таңдауға рұқсат етіледі. Дені сау еріктілердің қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында зерттеулерді пациенттердің (дені сау еріктілердің орнына) қатысуымен жүргізу қажет, ол тепе-тең жай-күй шарттарын талап етуі мүмкін;

ас қабылдағаннан кейін барынша көп (барынша сезімтал) дозамен бір реттік дозалау арқылы биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізген жеткілікті. Егер Биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізу қағидаларының III бөлімінің 7-кіші бөлімінде сипатталған дозалау биовейвер критерийлері сақталса, қалған дозалар босатылуы

мүмкін. Егер зерттелетін дәрілік препараттың дозалары осы критерийлерге сәйкес келмеген немесе әртүрлі дозалар әртүрлі нысанды иеленген жағдайда, ас қабылдағаннан кейін барынша соңғы 2 нұсқаны көрсететін 2 дозаны бағалау қажет;

б) доза бір рет енгізілетін зерттеулерде – егер референттік дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында оны ас қабылдағаннан кейін қолдану туралы нұсқау қамтылса:

ас қабылдағаннан кейін барлық дозаларға қатысты бір реттік дозалаумен зерттеу жүргізу қажет. Алайда негіздеген жағдайда соңғы нұсқаларды таңдауға да рұқсат етіледі;

ашқарынға барынша көп (барынша сезімтал) дозамен бір реттік дозалау арқылы биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізген жеткілікті. Егер Биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізу қағидаларының III бөлімінің 7-кіші бөлімінде сипатталған дозалау биовейвер критерийлері сақталған жағдайда, қалған дозалар босатылуы мүмкін. Алайда егер зерттелетін дәрілік препараттың дозалары осы критерийлерге сәйкес келмеген немесе әртүрлі дозалар әртүрлі нысанды иеленген жағдайда, ашқарынға барынша соңғы 2 нұсқаны көрсететін 2 дозаны бағалау қажет;

93. Көп реттік дозалауы бар зерттеуді барынша көп дозамен жүргізу қажет (егер әсер етуші заттың жинақталуы (кумуляциясы) анықталмағанда ғана). Қауіпсіздікті қамтамасыз ету мақсатында зерттеуді пациенттердің қатысуымен жүргізу қажет. Егер Биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізу қағидаларының III бөлімінің 7-кіші бөлімінде сипатталған дозалау биовейвер критерийлері сақталған жағдайда, басқа дозалануы бар зерттеулерді жүргізбеуге рұқсат етіледі. Негіздемелер болған жағдайда Биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізу қағидаларының III бөлімінің 7-кіші бөліміндегі нұсқауларға сәйкес соңғы нұсқаларды таңдауға да дол беріледі.

Түрлендіріліп босап шығатын көп бірлікті дәрілік препараттар

94. Көп бірлікті дәрілік препараттардың бірнеше дозаларына қатысты, егер дозалардың құрамдары пропорционалды болса, бірдей пеллеттерді (бір және сол өндіру процесінің көмегімен өндірілген) қамтыса және ерудің ұқсас профильдерін иеленсе, осы Талаптардың VI бөлімінің 1-кіші бөлімінде көрсетілген зерттеулерді барынша көп (барынша сезімтал) дозалармен ғана жүргізген жеткілікті болады.

4. Кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік препараттар үшін биоэквиваленттілікті бағалауды орындау шарттары

95. Кейінге қалдырылып босап шығатын 2 дәрілік препараттың биоэквиваленттілігін:

а) зерттелетін дәрілік препараттың референттік дәрілік препараттағы сияқты кейінге қалдырылып босап шығудың дәл сондай сипаттамаларды иеленетінін;

б) әсер етуші заттың зерттелетін дәрілік препараттан болжанбайтын түрде босап шықпайтынын (яғни организмдегі әсер етуші заттың босап шығуы осы үшін көзделген босап шығу орнында жүреді);

в) зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың функционалдық сипаттамаларының оларды бір рет қабылдағаннан кейін эквивалентті болатынын;

г) бір рет дозаланатын зерттеуде тамақтың кейінге қалдырылып босап шығатын 2 дәрілік препаратқа арналған *in vivo* функционалдық сипаттамаларға салыстырмалы болатынын растауға бағытталған зерттеулерде бағалау қажет.

Кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін растау үшін қажетті зерттеулер

96. Әдетте кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін растау үшін:

зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеулер;

зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеулер (өте майлы тамақ ішкеннен кейін) талап етіледі.

Кейінге қалдырылып босап шығатын бір реттік дозалануы бар дәрілік препараттарға зерттеулер жүргізуді жоспарлау кезінде ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттарды зерделеу тәсілдемесіне ұқсас тәсілдемені қолдануға рұқсат етіледі.

Кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік препараттардың зерттелетін дозасы (дозалары)

Кейінге қалдырылып босап шығатын бір бірлікті дәрілік препараттар

97. Бір реттік дозалануы бар бір бірлікті дәрілік препараттарды зерттеу кезінде, егер референттік дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында оны ашқарынға немесе ас қабылдауға қарамастан қолдану мүмкіндігі көрсетілген жағдайда мыналарды орындау қажет:

а) барлық дозаларға қатысты ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу. Негіздемелер болған жағдайда соңғы нұсқаларды таңдауға да рұқсат етіледі;

б) биоэквиваленттілікті ас қабылдағаннан кейін барынша көп (барынша сезімтал) дозамен бір рет дозалау арқылы зерттеу. Егер Биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізу қағидаларының III бөлімінің 7-кіші бөлімінде сипатталған дозалау биовейвер критерийлері сақталған жағдайда, қалған дозалар үшін көрсетілген зерттеуді жүргізбеуге болады. Егер зерттелетін дәрілік препараттың дозалары осы критерийлерге сәйкес келмесе немесе дәрілік препараттың әртүрлі дозалары әртүрлі сыртқы нысанды иеленсе, оларды ас қабылдағаннан кейін қабылдау шартымен барынша соңғы 2 нұсқаны көрсететін 2 дозаны бағалау қажет.

98. Егер референттік препараттың жалпы сипаттамасында оны ас қабылдағаннан кейін ғана қолдану ұсынылса, дәрілік препараттардың бір бірлікті дәрілік нысандарының доза бір рет енгізілетін зерттеулерінде қолдану. Ас қабылдағаннан кейін барлық дозаларға қатысты бір реттік дозалаумен зерттеу жүргізу қажет. Алайда негізделген жағдайда соңғы нұсқаларды таңдауға рұқсат етіледі. Ашқарынға барынша көп дозамен бір реттік дозалау арқылы биоэквиваленттілікке 1 зерттеу жүргізген жеткілікті. Егер Биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізу қағидаларының III бөлімінің 7-кіші бөлімінде сипатталған дозалау биовейвер критерийлері сақталған жағдайда, қалған дозалар үшін көрсетілген зерттеуді жүргізбеуге болады. Егер зерттелетін дәрілік препараттың дозалары осы критерийлерге сәйкес келмесе немесе дәрілік препараттың әртүрлі дозалары әртүрлі сыртқы нысанды иеленсе, оларды ашқарынға қабылдау шартымен барынша соңғы 2 нұсқаны көрсететін 2 дозаны бағалау қажет. Құрамның пропорционалдығын бағалау кезінде гастрорезистенттік қабықтың беттің алаңы бойынша (ядро массасы бойынша емес) ұқсастықты бірдей гастрорезистенттілік ретінде (қабық қабаты беттің мг/см²) қарастырады.

99. Бір реттік дозалаумен жүргізілетін зерттеулер қауіпсіздік тұрғысынан адамға жүргізілмейтін жағдайларды қоспағанда, көп реттік дозалаумен зерттеулер жүргізу талап етілмейді.

Кейінге қалдырылып босап шығатын көп бірлікті дәрілік препараттар

100. Көп бірлікті дәрілік препараттардың бірнеше дозаларына қатысты, егер дозалардың құрамдары пропорционалды болса, бірдей пеллеттерді (бір және сол өндіру процесінің көмегімен өндірілген) қамтыса және ерудің ұқсас профильдерін иеленсе, осы Талаптардың VI бөлімінің 3-кіші бөлімінде көрсетілген зерттеулерді барынша көп (барынша сезімтал) дозалармен ғана жүргізген жеткілікті болады.

5. Түрлендіріліп және кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік нысандардағы дәрілік препараттардың асқазанда болуының ұзартылған уақыты

101. Асқазанда ыдырамайтын (мысалы, ішекте еритін қабықтары бар таблеткалар) түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандардан асқазанды босату ұзартылған және барынша өзгермелі болуы мүмкін. Кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік препараттардың ішекте еритін қабығы үшін осы әсердің салдарын болжап білуге болмайды және өмірде жоқ немесе нормадан ауытқитын концентрация профильдеріне әкеп соқтыруы мүмкін. Егер мұндай аномальдық жосық зерттелетін топта да, сондай-ақ референттік дәрілік препараттардың тобында да салыстырмалы түрде жиі байқалса (мысалы, зерттелетін дәрілік препарат жағдайларының саны референттік дәрілік препарат тобындағы жағдайлар санынан аспайды), өмірде жоқ немесе нормадан ауытқитын профилі бар уақыт кезеңдері туралы деректерді оның зерттеу хаттамасында

көзделуі шартымен статистикалық анализден алып тастауға болады. Екі кезеңдік зерттеуде бұл субъектіні анализден шығаруды көздейді. Егер шығарылған субъектілердің үлесі жеке зерттеуде 20% асса, зерттеудің негізділігін тексеру талап етілуі мүмкін.

Бұдан басқа, әсер етуші заттың босап шығуы әсер етуші заттың асқазанда ұзақ болуының салдарынан елеулі түрде баяулауы мүмкін. Сондықтан үлгілерді іріктеу кезеңін өлшенетін концентрацияларды алуға болатындай түрде (әсер етуші заттың жартылай шығу кезеңін ғана емес, сонымен бірге осы әсердің ықтимал туындауын да ескере отырып) жоспарлау қажет.

Түрлендіріліп босап шығатын көп фазалы дәрілік препараттар үшін биоэквиваленттілікті бағалауды орындау шарттары

102. Осы Талаптарда келтірілген критерийлер әсер етуші заттың дәйекті түрде босап шығуына қол жеткізу үшін әзірленген түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін бағалауға да қолданылады, бұл ретте дәрілік нысанда әдеттегі және түрлендірілген сипаттамалар (мысалы, екі фазалы (пульстік) босап шығу) жинақталады.

103. Егер босап шығу фазаларының бірі түрлендірілсе, қажетті зерттеулердің түрі және саны осы Талаптардың 81 – 101-тармақтарында босап шығуды түрлендірудің осы механизмі үшін сипатталғандармен үйлеседі. Алайда барлық фазалар үшін биоэквиваленттілікті растау үшін қосымша фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді зерттеу қажет.

7. Бұлшықетішілік (тері асты) депо-препараттар

Бұлшықетішілік (тері асты) депо-препараттардың биоэквиваленттілігін растау үшін қажетті зерттеулер

104. Бұлшықетішілік (тері асты) депо-препараттардың биоэквиваленттілігін растау үшін:

зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеулер;

зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды көп рет дозалаумен жүргізілетін зерттеулер талап етіледі.

Егер барынша көп дозамен жүргізілген бұлшықетішілік (тері асты) депо-препараттар бір рет дозаланатын зерттеуде орташа $AUC_{(0-t)}$ бірінші дозадан кейін зерттелетін және референттік дәрілік препараттар үшін орташа $AUC_{(0-\infty)}$ -тің 90%-дан

астамын қамтитынын көрсетпеген және демек, организмде дәрілік препараттың әсер етуші заты жинақталуының (кумуляция) аз дәрежесі мүмкін болатын жағдайда көп реттік дозалаумен зерттеу жүргізу қажет.

Бұлшықетішілік (тері асты) депо-препараттардың зерттелетін дозасы

105. Егер бұлшықетішілік (тері асты) депо-препараттардың әртүрлі дозалары құрамы бойынша пропорционалды болса және *in vitro* ерудің ұқсас профилін көрсетсе, 1 дозаны ғана зерттеу қажет. Доза фармакологиялық кинетика мен қауіпсіздіктің желілігі негізінде таңдалады. Пропорционалды емес бірнеше доза бар болған жағдайда соңғы нұсқаларды таңдауға рұқсат етіледі, алайда бұл ретте референттік дәрілік препараттың құрамын таңдау стратегиясын назарға алу қажет.

106. Егер референттік дәрілік препарат бір ғана концентрацияда тіркелсе, ал оның әртүрлі дозаларына дәрілік препараттың әртүрлі көлемін енгізу есебінен қол жеткізілсе, егер референттік дәрілік препаратқа қатысты дозалардың пропорционалдығы белгіленген жағдайда биоэквиваленттілікті зерттеуде кез келген дозаны пайдалануға жол беріледі. Егер терапиялық дозаларды дені сау еріктілерге енгізу мүмкін болмаса, қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін дені сау еріктілерге терапиялық емес дозалар енгізуге рұқсат етіледі. Егер қауіпсіздік мақсатында немесе этикалық себептер бойынша дені сау еріктілерде бір реттік дозалаумен бұлшықетішілік (тері асты) депо-препараттарға зерттеу жүргізу мүмкін болмаса, биоэквиваленттілікті растау үшін зерттеу пациенттерге көп реттік доза енгізумен жүргізіледі.

8. Дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандары

107. Дәрілік препараттың қайта өндірілген трансдермалдық нысаны дәрілік препараттың референттік трансдермалдық нысанындағы сияқты әсер етуші заттың уақыт бірлігінде босап шығатын санын қамтиды. Бұл айқындама қайта өндірілген дәрілік препараттың жалпы санынан ерекшеленеді, өйткені әсер етуші заттың жалпы саны өзгеше болуы мүмкін, ал әсер етуші заттың уақыт бірлігі ішінде босап шығатын номиналдық саны дәрілік препараттың қайта өндірілген және түпнұсқалық трансдермалдық нысандарында бірдей болуға тиіс.

Қайта өндірілген дәрілік препараттың трансдермалдық нысандарының биоэквиваленттілігін зерттеу референттік дәрілік препаратпен салыстырмалы немесе неғұрлым жоғарырақ адгезиялық қасиеттерді көрсетуге және олардың биоэквиваленттілігін растауға тиіс. Трансдермалдық дәрілік нысандардың салыстырмалы немесе неғұрлым жоғарырақ адгезиялық қасиеттерін еріктілерде биоэквиваленттілікті зерттеулерді бастағанға дейін қамтамасыз ету қажет, өйткені неғұрлым төмен адгезия фармакологиялық-кинетикалық зерттеулер нәтижелерінің сенімділігін азайтуы және дәрілік препараттың биоэквиваленттілігінің дәлеліне күмән

тудыруы мүмкін. Адгезияның биоэквиваленттілігін зерттеуге қатысатын адамдар терісінің қасиеттері осы дәрілік препарат әдеттегі клиникалық практикада қолданылатын пациенттер терісінің қасиеттеріне ұқсас (сондай) болуға тиісті болғандықтан, дәрілік препарат оларға арналатын пациенттер терісінің қасиеттеріне қарай осындай дәрілік препараттардың адгезиясы мен фармакологиялық кинетикасына бірнеше зерттеу жүргізу талап етіледі.

Дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандарының биоэквиваленттілігін растау үшін қажетті зерттеулер

108. Дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандарының биоэквиваленттілігін растау үшін:

зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды бір рет дозалаумен жүргізілетін салыстырмалы зерттеулер;

зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды көп рет дозалаумен жүргізілетін салыстырмалы зерттеулер талап етіледі.

Трансдермалдық дәрілік нысанның биоэквиваленттілігін дәрілік препаратты бір рет және көп рет қолданғаннан кейін бағалау қажет. Егер барынша көп дозамен жүргізілген бір рет дозаланатын зерттеуде орташа $AUC(0-t)$ бірінші дозадан кейін зерттелетін дәрілік препарат үшін де, сондай-ақ референттік дәрілік препараттар үшін орташа $AUC(0-\infty)$ -тің 90%-дан астамын қамтыған және дәрілік препараттың әсер етуші затының организмде жинақталуының (кумуляциясының) аздаған дәрежесі мүмкін болған жағдайда көп реттік дозалаумен зерттеу жүргізу қажет. Зерттеу дизайнын негіздеу кезінде (жағу орнын таңдауды қоса алғанда) зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың арасындағы айырмашылықтарды анықтауға мүмкіндік беретін таңдап алынған дизайнның қажетті сезімталдығын растайтын деректер ұсыну қажет. Тері учаскесін таңдауды және оған дәрілік препаратты жағу процесін барынша стандарттау қажет. Тері учаскесін таңдауды және оған дәрілік препаратты жағу процесін таңдау зерттелетін және референттік дәрілік препараттар үшін бірдей болуға тиіс. Пластырьлер жапсыру орнын ауыстыру және дәрілік препараттарды ауыстыру қажеттігіне байланысты адамның сол жерінен терінің басқа учаскесін пайдалану қажет. Пластырьдің адгезиялық қасиеттерін (мысалы, жапсыру мақсатында күшпен жаншу салдарынан) бұзуға рұқсат етілмейді.

Дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандарының биоэквиваленттілігін ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеу кезіндегі сияқты фармакологиялық-кинетикалық параметрлер мен статистикалық рәсімдерді пайдалана отырып бағалау қажет.

Зерттелетін дәрілік препарат референттік дәрілік препаратпен салыстырғанда соған ұқсас немесе одан азырақ жергілікті түршіктіретін әсер, фотоуытты әсер, сенсбилизациялық әсер етуге және теріге ұқсас немесе одан жоғары адгезивтікті

иеленуге тиіс. Егер қауіпсіздік тұрғысынан алғанда биоэквиваленттілікті қамтамасыз ету мақсатында зерттеулер жүргізуден бас тарту үшін негіздемелер (мысалы, зерттелетін және референттік дәрілік препараттардың іс жүзінде бірдей сандық және сапалық құрамына байланысты) ұсынылмаса, салыстырмалы зерттеулерде:

терінің дәрілік препаратқа көндігуі, оның түршіктіру мен сенсбилизация тудыру қабілеті;

дәрілік препараттың фотоуытты реакциялар тудыру қабілеті;

дәрілік препараттың пластырьлік негізінің адгезиялық сипаттамалары зерделенуге тиіс.

Дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандарының зерттелетін дозасы

109. Дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандарының бірнеше дозаларын тіркеу кезінде дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандарының биоэквиваленттілігін зерттеуді:

дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандарының сапалы құрамының барлық дозалар үшін бірдей болуы;

дәрілік препараттардың трансдермалдық нысанының дозалау шамасы пластырь бетінің жұмыс алаңына пропорционалды болуы (яғни аз дозалар пластырьлерінің жұмыс беттерінің ауданы ең көп дозасы бар пластырьдің жұмыс бері ауданының үлесін білдіреді);

дәрілік препараттардың зерттелетін және референттік трансдермалдық нысандарынан әсер етуші заттың еруі (босап шығуы) профильдерінің бірдей ұқсас болуы шартымен барынша көп (барынша сезімтал) дозамен жүргізуге рұқсат етіледі.

Дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандарының ең көп дозасына дені сау еріктілердің қатысуымен зерттеулер жүргізу қауіпсіздікке байланысты мүмкін болмайтын жағдайда, егер пластырьдің жұмыс бетінің алаңын дозалау шамасының пропорционалдығы қағидаты сақталса, дәрілік препараттардың аз дозаларын пайдалана отырып зерттеулер жүргізуге рұқсат етіледі.

Дәрілік препараттардың трансдермалдық нысандарын зерттеу кезінде соңғы нұсқаларды таңдау

110. Егер дәрілік препараттың 2 астам дозаларының биоэквиваленттілігін бағалау қажет болса (мысалы, дәрілік препараттың әртүрлі дозалары құрамының пропорционалдығының болмауына және (немесе) дәрілік препараттың еру профильдерінің ұқсастығына байланысты), сондай-ақ пропорционалды құрамы бар бір бірлікті дәрілік препараттар үшін биоэквиваленттілікке зерттеу жүргізу қажеттігінен босатудың басқа критерийлерін орындау кезінде соңғы нұсқаларды таңдауды қолдануға болады. Бұл жағдайда, егер таңдап алынған дозалар мысалы, құрамы, еруі

немесе нысаны бойынша бәрінен де көп ерекшеленетін ең көп және аз доза немесе 2 доза соңғы нұсқаларды білдірсе, биоэквиваленттіліктің 2 зерттеуін жүргізуге рұқсат етіледі, сондықтан қалған дозалардың құрамындағы немесе еруіндегі кез келген айырмашылықтар жүргізілген 2 зерттеумен қамтылған.

Ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттар үшін әсер етуші заттың қосалқы заттары, бақылаушы босап шығу және босап шығу механизмі зерттелетін дәрілік препараттың барлық дозалары үшін бірдей болуға тиіс. Дәл сондай талаптар босап шығуды бақылайтын кейінгі қалдырылып босап шығатын дәрілік препараттардың қабықтарына да қойылады.

9. Түрлендіріліп босап шығатын тіркелген препараттың жаңа дозасы

111. Осы Талаптардың VI бөлімінің ережелері референттік дәрілік препарат үшін дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында көрсетілген қолданылатын дозалардың диапазоны шегіндегі түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың жаңа дозасын әзірлеу кезінде зерттеулерді таңдауға да қолданылады. Құрамы тіркелген дозаға (дозаларға) пропорционалды жаңа дозаға соңғы нұсқаларды таңдауды қолдануға рұқсат етіледі. Тіркелген дозаға (дозаларға) қатысы бойынша пропорционалдық емес құрамы бар жаңа доза осы Талаптардың VI бөлімінің 1 – 6-кіші бөлімдерінде көрсетілген талаптарды қанағаттандыруға тиіс. Егер түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың әзірленетін жаңа дозасы басқа дозалардың соңғы нұсқаларының арасындағы диапазонда болса және:

босап шығуды бақылайтын қосалқы заттарға;
дәрілік препараттың мөлшері мен нысанына;
дәрілік нысанды өндіруге қойылатын талаптарды қанағаттандырса жаңа зерттеу жүргізу талап етілмейді.

Дәрілік препараттың осындай жаңа дозасы осы Талаптардың V бөлімінің 7-кіші бөлімінде келтірілген санатқа жатады. Қолданыстағы терапиялық диапазонға кірмейтін жаңа доза клиникалық әзірлеу жүргізуді талап етеді. Кейбір параметрлер (мысалы, трансдермалдық жеткізу жүйесі үшін теріге арналған қауіпсіздік профилі), егер жаңа доза мен қолдануға ұсынылатын көрсеткіш дәрілік препарат қауіпсіздігінің жаңа профилін өзгертеді деп күтілмесе, қайта бағалауды қажет етпейді.

10. Фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді бағалау

Талдауға жататын фармакологиялық-кинетикалық параметрлер

112. Бір рет дозаланатын биоэквиваленттіліктің зерттеулерінде $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, қалдық алаңды, C_{max} , t_{max} және қажет болған жағдайда ішінара AUC айқындау қажет. Қиылған $AUC(0-72 \text{ ч})$ ішке қабылдауды көздемейтін түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттар үшін қолайлы емес.

113. Айқындауға жататын түрлендіріліп босап шығатын көп фазалы дәрілік препараттардың қосымша параметрлеріне барлық фазалардағы ішінараAUC, C_{max} және t_{max} жатады. ішінараAUC ықшамдаудың уақытша нүктесі фармакологиялық-кинетикалық профильге (мысалы, тиісінше әдеттегі және түрлендіріліп босап шығу бөліктеріне) негізделуге тиіс және негізделіп, зерттеу хаттамасында алдын ала көрсетілуге тиіс.

114. Көп рет дозаланатын биоэквиваленттіліктің зерттеулерінде $AUC(0-t)_{ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$ және флукуацияны айқындау қажет. Түрлендіріліп босап шығатын жаңа дәрілік нысандарды зерделеу кезінде, түрлендіріліп босап шығатын қайта өндірілген дәрілік препараттарды зерделеу кезінде $C_{min,ss}$ анықтау қажеттілігіне қарағанда қайта өндірілген дәрілік препарат пен референттік дәрілік препарат үшін $C_{t,ss}$ көрсеткіштерін салыстыру жеткілікті. $C_{t,ss}$ көрсеткіші қайта өндірілген дәрілік препарат қисығының нысанын бағалауға мүмкіндік береді және осы жағдайда $C_{min,ss}$ бағалау қажеттігін алмастырады.

Қолайлылық сипаттамалары мен критерийлерін бағалау

115. Жинақтауға (кумуляцияға) қабілетті ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігі мынадай параметрлерді статистикалық бағалаудан кейін расталады:

бір рет енгізу кезінде – $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} ;

көп рет енгізу кезінде – $AUC_{(0-t)}$, $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$.

Жинақтауға (кумуляцияға) қабілетті ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеуде фармакологиялық-кинетикалық параметрді статистикалық бағалау қажеттілігі 1-кестеде көрсетілген.

1-кесте

Жинақтауға (кумуляцияға) қабілетті ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеуде фармакологиялық-кинетикалық параметрді статистикалық бағалау қажеттілігі

Фармакологиялық-кинетикалық параметрлер	Параметрлерді бағалау қажеттігі		
	ашқарынға бір реттік дозалау	ас қабылдағаннан кейін бір реттік дозалау	көп реттік дозалау
C_{max}	иә	иә	жоқ
$AUC_{(0-t)}$	иә	иә	жоқ
$AUC_{(0-\infty)}$	иә	иә	жоқ
ішінара AUC	жоқ	жоқ	жоқ
$C_{max,ss}$	жоқ	жоқ	иә
$C_{t,ss}$	жоқ	жоқ	иә

$AUC_{(0-t)ss}$	нет	жоқ	иә
-----------------	-----	-----	----

116. Жинақтауға (кумуляцияға) қабілетсіз немесе бір рет қолдану үшін ғана арналған ұзартылып босап шығатын препараттардың биоэквиваленттілігі бір рет енгізу кезінде параметрлерді статистикалық бағалағаннан кейін расталады: $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} және қисық нысанының репрезентативтік өлшенуі (мысалы, бастапқы ішінара AUC және соңғы ішінара AUC).

Жинақтауға (кумуляцияға) қабілетсіз ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеуде фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді статистикалық бағалау қажеттігі 2-кестеде көрсетілген.

2-кесте

Жинақтауға (кумуляцияға) қабілетсіз ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеуде фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді статистикалық бағалау қажеттігі

Фармакологиялық-кинетикалық параметрлер	Параметрлерді бағалау қажеттігі		
	ашқарынға бір реттік дозалау	ас қабылдағаннан кейін бір реттік дозалау	көп реттік дозалау
C_{max}	иә	иә	жоқ
$AUC_{(0-t)}$	иә	иә	жоқ
$AUC_{(0-\infty)}$	иә	иә	жоқ
ішінара AUC	иә	иә	жоқ
$C_{max,ss}$	жоқ	жоқ	жоқ
$C_{t,ss}$	жоқ	жоқ	жоқ
$AUC_{(0-t)ss}$	жоқ	жоқ	жоқ

117. Кейінге қалдырылып босап шығатын препараттардың биоэквиваленттілігі бір реттік енгізу кезінде $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ және C_{max} параметрлерін статистикалық бағалағаннан кейін расталады.

Кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеуде фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді статистикалық бағалау қажеттігі 3-кестеде көрсетілген.

3-кесте

Кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеуде фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді статистикалық бағалау қажеттігі

Фармакологиялық-кинетикалық параметрлер	Параметрлерді бағалау қажеттігі		
	ашқарынға бір реттік дозалау	ас қабылдағаннан кейін бір реттік дозалау	көп реттік дозалау

C_{max}	иә	иә	жоқ
$AUC_{(0-t)}$	иә	иә	жоқ
$AUC_{(0-\infty)}$	иә	иә	жоқ
ішінара AUC	жоқ	жоқ	жоқ
$C_{max,ss}$	жоқ	жоқ	жоқ
$C_{t,ss}$	жоқ	жоқ	жоқ
$AUC_{(0-t)ss}$	жоқ	жоқ	жоқ

118. Түрлендіріліп босап шығатын көп фазалы препараттардың биоэквиваленттілігі мынадай параметрлерді статистикалық бағалағаннан кейін расталады:

бір рет енгізу кезінде – $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, ішінара AUC , және C_{max} (әсер етуші заттың босап шығуының барлық фазаларында);

көп рет енгізу кезінде әсер етуші заттың кумуляциясы жағдайында – $AUC_{(0-t)}$, $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$.

Көп фазалы түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеуде фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді статистикалық бағалау қажеттігі 4-кестеде көрсетілген.

119. Көп фазалы түрлендіріліп босап шығатын қайта өндірілген дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігінің дәлелдемесіне биоэквиваленттіліктің стандарттық шекараларын пайдалануды болжайтын тәсілдеме қолданылады (80,00 % – 125,00 %). C_{max} көрсеткіші үшін биоэквиваленттіліктің шекараларын кез келген кеңейту Биоэквиваленттілікке зерттеулер жүргізу қағидаларының III бөлімінің 11-кіші бөлімінде келтірілген түрленгіштігі жоғары дәрілік препараттарға арналған нұсқаулар ескіріле отырып жүргізіледі.

4-кесте

Көп фазалы түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеуде фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді статистикалық бағалау қажеттігі

Фармакологиялық-кинетикалық параметрлер	Параметрлерді бағалау қажеттігі		
	ашқарынға бір реттік дозалау	ас қабылдағаннан кейін бір реттік дозалау	көп реттік дозалау
$C_{max(x)}$	иә	иә	жоқ
$C_{max(x+1)}$	иә	иә	жоқ
$AUC_{(0-t)}$	иә	иә	жоқ
$AUC_{(0-\infty)}$	иә	иә	жоқ
ішінара $AUC_{(x)}$	иә	иә	жоқ
ішінара $AUC_{(x+1)}$	иә	иә	жоқ

$C_{\max,ss}$	жоқ	жоқ	иә
$C_{t,ss}$	жоқ	жоқ	иә
$AUC_{(0-t)ss}$	жоқ	жоқ	иә

120. 119-тармақта келтірілгенге ұқсас биоэквиваленттіліктің шекараларын кеңейту тәсілдемесін $C_{\max,ss}$, $C_{t,ss}$ және ішінара AUC көрсеткіштері үшін пайдалануға болады. Көп рет дозаланатын зерттеулердегі ішкі дара түрленгіштік көрсеткішін есептеу тепе-тең жай-күйге қол жеткізілгеннен кейін бір және сол препараттың дәйекті түрде 2 енгізілуі жөніндегі деректердің негізінде орындалуы мүмкін.

121. Кейінге қалдырылып босап шығатын дәрілік нысандардағы және көп фазалы дәрілік нысандардағы дәрілік препараттар үшін, әсіресе егер дәрілік препарат үшін әсердің жылдам басталуын қамтамасыз ету маңызды болса, t_{\max} айырмашылықтарды да бағалау қажет. Бұл ретте t_{\max} көрсеткішіне формальды түрде статистикалық бағалау жүргізу талап етілмейді. Зерттелетін және референттік дәрілік препараттар үшін t_{\max} медиандық мәніндегі және оның квартильдік диапазонындағы айқын айырмашылықтардың жоқтығын көрсету жеткілікті болады.

11. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың функционалдық сипаттамаларына алкогольдің әсерін зерделеу

122. Спирт ерітінділерінде *in vitro* қайта өндірілген дәрілік препараттардың босап шығуына зерттеу жүргізу қажет. Егер спирттің жоғары немесе төмен концентрациялары кезінде қысқа уақыт кезеңі ішінде немесе спирттің төмен концентрациясы кезінде ұзақ уақыт ішінде *in vitro* әсер етуші заттың жедел босап шығуы байқалса, дәрілік препараттың құрамын өзгерту қажет. Егер дәрілік препараттың қолданылуы кезеңінде алкогольдің дәрілік препаратқа әсерінен арылу мүмкін болмаса және осындай болмай қоймайтын әсер туралы референттік дәрілік препаратқа арналған жалпы сипаттамада көрсетілсе, өтініш беруші осындай әсер клиникалық маңызды болып табылмайтынын негіздеуге (растауға) немесе референттік дәрілік препараттың қолданылуы туралы деректердің негізінде оның ықтимал клиникалық маңызын талдаудан өткізуге тиіс.

12. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу кезінде есеп жүргізуді талап ететін өзге де факторлар

123. Биоэквиваленттілікке зерттеулер жүргізу қағидаларында келтірілген әдеттегідей босап шығатын дәрілік препараттарға арналған нұсқауларға сәйкес биоэквиваленттілікті жоспарлау мен бағалаудың мынадай аспектілеріне қойылатын талаптар ескерілуге тиіс:

- а) зерттелетін және референттік дәрілік препараттарды таңдау;

- б) зерттеу субъектілерін таңдау;
- в) биоэквиваленттілікке зерттеулер жүргізу;
- г) бастапқы түпкі нүктелерді статистикалық бағалау;
- д) бастапқы қосылысты және оның метаболиттерін бағалау;
- е) энантиомерлерді бағалау;
- ж) эндогендік заттарды бағалау;
- з) тар терапиялық индексі бар дәрілік препараттарды зерттеу (C_t көрсеткіші үшін биоэквиваленттіліктің шекараларын тарылту қажет болуы мүмкін);
- и) түрленгіштігі жоғары әсер етуші заттар мен дәрілік препараттарды зерттеу;
- к) зерделенетін дәрілік препараттар үшін фармакологиялық кинетика көрсеткіштерінің желілігін бағалау.

Түрлендіріліп босап шығатын
дәрілік препараттардың
биоэквиваленттілігіне
фармакологиялық-
кинетикалық және
клиникалық зерделеу
жүргізуге қойылатын
талаптарға
№ 1 ҚОСЫМША

Трансдермалдық дәрілік препараттарға сенсбилизацияға және түршігуге зерттеулер жүргізуге қойылатын

ТАЛАПТАР

1. Осы Талаптарда жаңа химиялық қосылысы бар трансдермалдық дәрілік препараттарды немесе қайта өндірілілген трансдермалдық дәрілік препараттарды әзірлеу барысында терінің түршігуін және тері сенсбилизациясын зерттеу үшін пайдалануға болатын зерттеулерді жоспарлау мен есептеу жүйелері жөніндегі нұсқаулар қамтылады. Зерттеу дизайны нақты жағдайға бейімделуі мүмкін.

2. Терінің жай-күйі трансдермалдық дәрілік препараттың әсер етуші затының абсорбциясына ықпал етуі және оны қолданудың тиімділігіне және (немесе) қауіпсіздігіне әсер етуі мүмкін болғандықтан, терінің реакциясы және терінің сенсбилизациясы бағалауға жатады.

3. Қайта өндірілілген трансдермалдық дәрілік препараттың биоэквиваленттілігін референттік трансдермалдық дәрілік препаратпен салыстырып жан-жақты бағалау үшін , өзге негіздемелер (мысалы, осы трансдермалдық дәрілік препараттардың өте жақын сандық және сапалық құрамы) болмаған жағдайда, түршігу реакциясының ұқсастығын және тері сенсбилизациясы реакциясының ұқсастығын да растау қажет.

4. Зерттеуге қосылатын доза мынадай факторлар ескеріле отырып:

- а) ғылыми әдебиеттің деректері бойынша трансдермалдық дәрілік препараттарды адамға қолданудың ретроспективтік тәжірибесі;
- б) жануарлар терісіндегі сенсбилизацияға (түршігуге) бұған дейін жүргізілген зерттеулер;
- в) әрбір нақты зерттелетін әсер етуші затқа тән қауіпсіздік мәселелері айқындалады.

Қайта өндірілілген трансдермалдық дәрілік препаратты зерттеулердің жалпы дизайны

5. Стандарттық зерттеудің параллель топтарда 3 фазада көп рет дозалаумен белсенді бақылау және плацебо енгізілетін дизайны болуға тиіс.

Егер зерттелетін және референттік трансдермалдық дәрілік препараттарды бір мезгілде жағу мүмкін болмаса, тіркелмеген көрсеткіш бойынша өмірге қауіп төндіретін салдарды иеленуі мүмкін әсер етуші заттың қосарлы саны енгізілетіндіктен, пропорционал құрамдары мен жағу алаңдары бар трансдермалдық дәрілік препараттардың аз дозасын пайдалануға рұқсат етіледі.

Трансдермалдық пластырьлерді жапсырардың алдында 14 күн ішінде скрингтік бағалау жүргізіледі, ол:

медициналық анамнез жинауды;

физикалық толық тексеруді;

12 бөлімде электрокардиографиялық зерттеуді (ЭКГ);

зертханалық анализдерді (қанның биохимиясын, гематология мен несеп анализін, оның ішінде есірткі заттарының болуына) қамтиды.

Зерттеу субъектілері топтарға (1-топқа және 2-топқа) бөлінеді және терінің кумулятивтік түршігуі және контактылық сенсбилизация мәніне бағаланады. Екі топтағы зерттеу субъектілері, егер ол дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында рұқсат етілсе, зерттелетін трансдермалдық пластырьді, референттік трансдермалдық пластырьді және пластырь-плацебоны кездейсоқ тәртіппен арқа терісіне немесе терінің басқа да зерттелетін учаскелеріне жапсыруы қажет. Терінің реакциясын тәжірибелі зерттеуші (қажетті даярлықтан өткен) бағалауға тиіс, ол үшін дәрілік препараттардың бөлінуі туралы ақпарат жасырын болуға тиіс. Трансдермалдық пластырьдің әсеріне субъектінің артық реакциясының дамуын болдырмау үшін зерттеуге қатысуды тоқтату критерийлері көзделуге тиіс.

Әрбір субъект төмендегідей зерттеудің дәйекті 3 фазасына қатысады.

Түршігу индукциясы (жинақталуы) фазасы

6. 1-топтың субъектілеріне 21 күннің ішінде терінің кездейсоқ таңдап алынған учаскелеріне зерттелетін пластырьді, референттік пластырьді және пластырь-плацебоны жапсырады. 2-топтың субъектілеріне 21 күннің ішінде аптасына 3 рет (барлығы 9 жапсыру) зерттелетін пластырьді, референттік пластырьді және

пластырь-плацебону жапсырады. 2-топта пластырьлер жұмыс күндері 48 сағаттың және демалыс күндері – 72 сағаттың ішінде теріде қалады. Жаңа пластырьді алдында жапсырылған учаскеге жапсырады. Егер кезекті пластырь алдыңғы пластырь алынғаннан кейін 1 сағат және одан да аз уақыт ішінде жапсырылуға тиіс болса, кезекті пластырьді қолдану кезеңін сондай уақыт кезеңіне қысқартуға жол беріледі.

Тыныштық фазасы

7. Түршігу индукциясы (кумуляциясы) фазасынан кейін екі апталық тыныштық фазасы келеді, оның кезінде пластырь жапсырылмайды.

Қоздыру фазасы

8. Тыныштық фазасынан кейін пластырьлер бұған дейін айқындалған шекаралардың шегінде терінің жаңа учаскелеріне 48 сағатқа жапсырылады.

9. Тері бағасына қосымша, пластырь алынғаннан кейін 0,5 және 24 сағаттан соң қоздыру фазасына қатысқан субъектілер соңғы пластырь алынғаннан кейін 48 және 72 сағаттан соң тері реакциясын қосымша бағалау үшін 40-шы және 41-шы күндері зерттеуге қайта оралады.

10. Дарааралық түрлендірушіліктің әсерін азайту мақсатында әрбір зерттеу субъектісі салыстырылатын барлық 3 пластырьді бір мезгілде алады. Бұдан басқа, "препарат – жағу учаскесі" өзара әрекеттесуі мүмкіндігін (оның ықтималдығы аз болып табылады) бақылау мақсатында барлық 3 пластырьді әрбір пластырь терінің бұған дейін қолданылған учаскесінде қолданылатындай етіп шамамен тең рет санда терінің 3 учаскесіне кездейсоқ тәртіппен жапсырады (егер зерттеуге барлық қатысушыларға қолданылады деп есептелсе).

11. Терінің реакциясын 1-топтың және 2-топтың барлық зерттеу субъектілерінде бағалау қажет. Екі топтың субъектілеріндегі пластырь жапсыру учаскелері пластырь алынғаннан кейін 30 минут өткен соң терінің түршігуі мәніне бағаланады (тері жауабын бақылау шәкілі бойынша балл және сенсбилизация мен аллергиялық реакцияларды бағалау шәкілі бойынша балл). Түршігу индукциясы (жинақталуы) фазасында жаңа пластырьлер алдыңғы пластырь алынғаннан кейін 1 сағат өткен соң жапсырылады.

12. Қоздыру фазасындағы контактылық сенсбилизацияны бағалау мақсатында зерттелетін пластырь, салыстыру пластыры және пластырь-плацебо екі топ субъектілері терісінің бұған дейін пластырь жапсырылмаған учаскелеріне бір мезгілде 48 сағатқа жапсырылады. Осы учаскелердегі терінің реакциясы пластырь алынғаннан кейін 0,5; 24; 48 және 72 сағаттан соң бағаланады.

13. Тері реакцияларын 1-кестеде (тері жауабын бағалау шәкілі) және 2-кестеде (сенсбилизацияны және аллергиялық реакцияларды бағалау шәкілі) келтірілген

баллдарды бағалау шәкілдері пайдаланыла отырып тексереді және саралайды. Бағалаудың ықтимал баламалы нұсқалары ретінде ғылыми медициналық әдебиетте сипатталған өзге де бағалау шәкілдерін пайдалануға рұқсат етіледі, бұл ретте клиникалық зерттеу бағдарламасында осындай бағалау шәкілдерінің таңдалуын негіздеу талап етіледі.

14. Әрбір жапсыру орны тері жауабын бағалау және сенсбилизацияны және аллергиялық реакцияларды бағалау шәкілдері бойынша жеке балл алады, олар тері реакциясын қиыстырып бағалауға арналған баллдарға жинақталады. Тері реакциясының әрбір түрінің баллын бағалау үшін терінің пластырь жапсырылған учаскесі алаңының кемінде 25%-ында терінің реакциясы белгіленуі қажет. Қоздыру фазасының барысында (контактылық сенсбилизацияны бағалау) тері реакциясын 2 асатын қиыстырып бағалау баллы ғана оң жауап ретінде танылады.

1-кесте

Тері жауабын бағалау шәкілі бойынша баллдар

Балл	Айқындама
0	Реакция жоқ (түршігу белгілері жоқ)
1	Ең аз (әрең көрінетін) эритема
2	Жеңіл (оңай көрінетін) ісіксіз және (немесе) іріңсіз эритема
3	Бірқалыпты ісіксіз және (немесе) іріңсіз эритема немесе ісігі және (немесе) іріңі бар жеңіл (оңай көрінетін) эритема
4	Ісіксіз және (немесе) іріңсіз ауыр эритема немесе ісігі және (немесе) іріңі бар бірқалыпты эритема
5	Ісігі және (немесе) іріңі бар ауыр эритема немесе кез келген везикулярлық реакция
6	Буллездік реакция немесе 3 – 5 баллға сәйкес келетін, бірақ пластырьдің шегінен тыс таралатын кез келген реакциялар

2-кесте

Сенсбилизацияны және аллергиялық реакцияларды бағалау шәкілі бойынша баллдар

Балл	Айқындама
0	Реакция жоқ
0,5	Инфильтрациясыз эритема
1	Жекелеген іріңдерімен инфильтрациялы эритема
2	Инфильтрациялы, іріңді, бөртпелі эритема
3	Инфильтрациялы, іріңді, аққыш бөртпелі эритема

15. Тері жауабын бағалау шәкілі бойынша 3 – 6 тең балл немесе тері жауабын бағалау шәкілі бойынша кез келген баллдың және сенсбилизацияны және аллергиялық реакцияларды бағалау шәкілі бойынша 3 немесе одан да көп баллға тең жиынтық зерттелетін препаратқа "айқын көрінетін" реакция болып табылады.

3-кесте

Зерттелетін трансдермалдық дәрілік препаратты, референттік трансдермалдық дәрілік препаратты және препарат-плацебоньы тері жауабын бағалау шәкілдерінің баллдары және сенсбилизацияны және аллергиялық реакцияларды бағалау шәкілдерінің баллдары бойынша қиыстырылған бағалау

Топ	Фаза	Зерттеуші орындайтын бағалау түрі	Бағаланатын көрсеткіштер
1-топ	түршігу индукциясы (жинақтау) фазасы	Тері жауабының баллдары Сенсбилизацияны есептеу және аллергиялық реакцияларды бағалау баллдары	түршігудің орташа баллы (топтағы тері жауабының орташа баллына тең); жалпы жинақталған түршігу (топтағы тері жауабы баллдарының жиынтығына тең) топтағы қиыстырылған тері жауабы (тері жауабы баллдарының және топтағы сенсбилизацияны есептеу және аллергиялық реакцияларды бағалау баллдарының жиынтығына тең) қиыстырылған тері жауабының орташа баллы (тері жауабы баллдарының және топтағы әрбір субъектінің сенсбилизациясын есептеу және аллергиялық реакцияларын бағалау баллдарының орташа жиынтығына тең)
1 + 2 топтар	коздыру (контактылық сенсбилизация) фазасы	Тері жауабының баллдары Сенсбилизацияны есептеу және аллергиялық реакцияларды бағалау баллдары	қиыстырылған тері жауабының баллы 2:2

16. Негізгі талдауды жүргізу кезінде зерттелетін препараттың және референттік препараттың түршіктіруінің орташа баллын (тері жауабының барлық қадағалаулары бойынша орташа) және барлық жинақталған баллмен көрсетілген түршігуді (барлық қадағалаулардағы тері жауабы баллдарының жиынтығы) салыстырады. Осындай препараттың "пайда – тәуекел" арақатынасының оң бағасын алу үшін аз емес тиімділіктегі статистикалық гипотезаны тексеруге негізделіп, алдын ала жоспарланған статистикалық талдау жүргізеді. Препараттардың арасындағы түршігу баллдарын салыстыру үшін біржақты 2 t-тесттер әдісі пайдаланылады. Әрбір параметр үшін әрбір препарат бойынша ең аз орташа квадраттық ауытқуды дисперсиялық талдау моделінен алады, онда субъект пен зерттелетін препарат тіркелген ауыспалылар ретінде әрекет етеді. Зерттелетін препараттың орташа квадраттық ең аз ауытқуының 90% сенімгерлік интервалмен референттік препаратқа қатынасын есептеу қажет. Егер 90% сенімгерлік интервал 0,8000 – 1,2500 интервалға толық сәйкес келсе 2 препараттың эквиваленттілігі туралы қорытынды жасайды.

17. Контакттылық сенсбилизацияны бағалау тері жауабының 2 тең немесе одан көп баллы жағдайында қоздыру фазасында жүргізіледі. Бұл деректерді статистикалық анализге ұшырату талап етілмейді.

18. Осы қосымшада келтірілген зерттеу дизайны қайта өндірілген трансдермалдық дәрілік препараттардың эквиваленттілігінің жекелеген мәселелерін зерделеу (мысалы, өнеркәсіптік рецептура мен өндірістік процестің белгілі бір сипаттамаларының эквиваленттілігін, қайта өндірілген трансдермалдық дәрілік препараттардың құрамындағы референттіктермен салыстырғандағы айырмашылықтарды бағалау, трансдермалдық дәрілік препараттарды жоспарланатын дозалау интервалдарының эквиваленттілігін бағалау) үшін пайдаланылады.

Зерттеу субъектісі ретіндегі адамға пластырьді көп рет жапсыруды көздейтін сенсбилизацияны бағалау үшін жүргізілетін зерттеулерді ерекше жағдайларда ғана жүргізу қажет, өйткені зерттеу субъектілері қажетсіз сенсбилизацияға ұшырауы мүмкін, ал іріктеу мөлшері сезімтал субъектілерді (яғни организмі тиісті реакцияны қамтамасыз етуге қабілетті адамдарды) қоспауы мүмкін.

Түрлендіріліп босап шығатын
дәрілік препараттардың
биоэквиваленттілігіне
фармакологиялық-
кинетикалық және
клиникалық зерделеу
жүргізуге қойылатын
талаптарға
№ 2 ҚОСЫМША

Тері адгезиясын in vivo бағалау жөніндегі

НҰСҚАУЛАР

Құрамында жаңа немесе белгілі әсер етуші зат бар трансдермалдық дәрілік препараттар

1. Адгезиялық функционалдық сипаттамаларды *in vivo* зерделеу, әдетте, дәрілік препараттың тиімділігін зерттеудің бір бөлігі болып табылады. Тәуекелдерді, дәрілік препараттың және нақты дәрілік препараттардың қосымша парақтарының жалпы сипаттамаларын талдаудың негізінде дәрілік препараттың күнделікті физикалық белсенділікке және мінез-құлыққа (мысалы, жуыну, душ қабылдау, саунаға бару, ылғалдатқыштарды пайдалану, дене жаттығуларын орындау кезінде және (немесе) ұйықтап жатқанда өздігінен алып тастау тәуекелі, басқа адамдардың (сексуалдық әріптестердің немесе отбасы мүшелерінің) терісіне ықтимал ауыстыру) тұрақтылығын бағалау қажет. Пластырьды тақпайтын адамның денесіне оны кездейсоқ көшірудің алдын алу және пластырьдің қанағаттанарлық адгезиялық функционалдық сипаттамаларын қамтамасыз ету арқылы нашар адгезиямен шарттастырылатын өзге де тәуекелдерді азайту қажет.

II. Тіркелген трансдермалдық дәрілік препараттың аналогы болып табылатын трансдермалдық дәрілік препарат

2. Адгезиялық функционалдық сипаттамаларды *in vivo* клиникалық фармакологиялық кинетика зерттеуіне (бір рет те, сонымен бірге көп рет те дозалануымен) енгізуге болады немесе ол не пациенттердің, не еріктілердің қатысуымен тәуелсіз зерттеу болып табылуы мүмкін. Адгезиялық функционалдық сипаттамаларды зерттеу нысаналы популяцияда қолдану кезінде пластырьдің жеткілікті адгезиялық қасиеттерін белгілеуге тиіс болғандықтан, адгезияны және фармакологиялық кинетиканы зерделеу үшін зерттеулердің алуан түрлері талап етілуі мүмкін.

3. Бірнеше дозалармен ұсынылатын трансдермалдық пластырьлерге қатысты өзге негіздемелер болмаған жағдайда *in vivo* сынақтар үлкенірек мөлшердегі пластырьді қолдану арқылы жүргізіледі.

1. Адгезия зерттеулерін жүргізу

4. Пластырьді қайталап, мысалы, оны күшпен басу арқылы орнықтыруға жол берілмейді. Алайда егер препаратты дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес жеткілікті адгезияны қамтамасыз етуге арналған орнықтырғыш байламды пайдалануды қажет етсе, адгезияны зерттеуді осы орнықтырғыш байламды пайдалана отырып жүргізу қажет.

5. Трансдермалдық пластырьлерді жапсырудың және алып тастаудың уақытша нүктелерін көрсете отырып, адгезияны бағалау жиілігін көрсету және негіздеу қажет.

Адгезияны бағалау жиілігі пластырьді тағу уақытына тәуелді болуға тиіс. Қанағаттанарлық және қанағаттанғысыз функционалдық сипаттамаларды да фотосуретке түсіру жолымен тіркеуге болады.

6. Егер адгезия көп рет дозаланатын фармакологиялық-кинетикалық зерттеуде зерделенетін болса, іріктеу мөлшерін есепке алу кезінде фармакологиялық-кинетикалық түпкі нүктелердің мәндерін ғана емес, сонымен бірге жеткілікті адгезия туралы гипотезаны тексеру кезінде қолайлылық критерийлерінің мәндерін де ескеру қажет.

7. Тіркеу дерекнамасында зерттелетін әрбір трансдермалдық дәрілік препарат бойынша зерттеу нәтижелерінің қысқаша шолуын түсіндірмелерімен бірге кесте және графикалық форматтар түрінде ұсыну қажет.

8. Тіркеу дерекнамасында адгезия үлесінің дара мәндерін жапсырылу уақытына қарамастан оларға сәйкес келетін кесте форматындағы сипаттау статистикасымен бірге келтіру қажет. Зерттеудің орташа нәтижелерін шолу 1-кестеге сәйкес кесте нысанында көрсетіледі.

1-кесте

Тері адгезиясын зерттеу нәтижелерін шолу

Бекіту	Бағалаудың уақытша нүктесі, сағат							
	... сағ		... сағ		... сағ		... сағ	
	Референттік (R) № (%)	Зерттелетін (T) № (%)	(R) № (%)	(T) № (%)	(R) № (%)	(T) № (%)	(R) № (%)	(T) № (%)
90 % көп немесе тең								
80 % көп немесе тең								
70 % көп немесе тең								
60 % көп немесе тең								
50 % көп немесе тең								
0-ден бастап 50 %-тен кемге дейін								

9. Тіркеу дерекнамасында адгезияның дара және орташа үлестері бойынша кесте деректеріне қосымша жапсыру уақытына қарай зерттелетін 2 топтағы адгезивтіліктің гистограммасын ұсыну қажет.

2. Адгезияны бағалау критерийлері

10. Адгезияны дозалау интервалының соңында пластырь жапсырылған күйінде қалатын тері алаңының үлесі (пайызы) арқылы сандық тұрғыдан білдіреді.

11. Адгезияны бағалаудың негізгі критерийлері:

а) егер дозалау интервалының соңында пластырь жапсырылған күйінде қалатын тері учаскесінің орташа алаңының 90 пайыздық сенімгерлік интервалы пластырьді бекітудің бастапқы алаңы шамасының 90 % асса, адгезия қолайлы деп есептеледі. Осы талаптың кез келген сақталмауын пластырьдің толық бекітілмегенімен шарттастырылатын барлық ықтимал тәуекелдерді назарға ала отырып негіздеу қажет;

б) егер осы тармақтың "б" тармақшасының талаптарын орындаудың ықтималдығы аз деп болжанса, зерттелетін трансдермалдық дәрілік препараттың референттік трансдермалдық дәрілік препаратқа қатысы бойынша кем емес тиімділігін белгілеуге болады. Ол, егер референттік трансдермалдық дәрілік препарат өздігінен әлсіз бекітілсе (90% кем) мүмкін болады. Адгезияның үлесі бойынша үздіксіз ауыспалы ретінде есептелген (зерттелетін дәрілік препарат минус референттік дәрілік препарат) адгезивтілік айырмасының 90 пайыздық сенімгерлік интервалының төменгі шекарасы 10%-дан кем болмауға тиіс.

12. Бұдан басқа, мыналарды:

зерттеу барысында адгезия өзгерісінің динамикасын бағалау үшін барлық уақытша нүктелердегі адгезияның үлесін;

әрбір бағаланатын уақытша нүктеде бекітудің 90 пайызынан аса сақталған субъектілердің үлесін;

барлық уақытша нүктелерде зерттелетін әрбір дәрілік препараттың желімнен ажыратылуының (пластырьдің теріден ажырауы немесе жартысынан астамы желімінің ажырауы) маңызды дәрежесімен субъектілердің үлесін;

әрбір уақытша нүктедегі желімі толық ажыраған пластырьлердің санын бағалау және салыстыру қажет.

Сондай-ақ ықтимал себептері мен тәуекел факторларын анықтай отырып, пластырьлер желімінің толық ажырауы мен әлсіз бекітілуі жағдайларын талдау қажет.

13. Адгезияны сапалы бағалау кезінде мынадай факторларды ескеру қажет:

босап шығатын қабатты және трансдермалдық пластырьді алып тастау кезінде әсер етуші зат қалдықтарының болуы;

пластырьдің астынан адгезия затының ағуы, ол, мысалы, трансдермалдық пластырьдің айналасында қара қошқыл сақинаның пайда болуына, пластырьдің жылжуына немесе желімінің ажырауына, қатпарлардың пайда болуына әкеп соқтыруы мүмкін.

Зерттеу нәтижелерін дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына енгізу қажет.

Түрлендіріліп босап шығатын
дәрілік препараттардың
биоэквиваленттілігіне
фармакологиялық-кинетикалық

In vitro және in vivo алынған деректердің

корреляциясын айқындау жөніндегі

НҰСҚАУЛАР

I. Жалпы ережелер

1. In vitro және in vivo (IVIVC) алынған деректердің корреляциясы – ол in vitro белгілеген дәрілік нысанның қасиеті мен (негізінен әсер етуші заттың еруімен немесе босап шығуымен) тиісті in vivo жауаптың (негізінен әсер етуші заттың плазмалық концентрациясымен немесе оның абсорбцияланған санымен) арасындағы тәуелділікті сипаттайтын математикалық модель. Мұндай тәуелділік, егер дәрілік препараттан әсер етуші заттың босап шығуы әсер етуші заттың плазмасында пайда болуының жылдамдығын бақылауға мүмкіндік берсе ғана туындайды.

2. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты әзірлеу кезінде:

а) in vivo әсер етуші заттың дәрілік препараттан босап шығуын және дәрілік нысанның әсер етуші заттың абсорбциясына ықпалын айқындау үшін;

б) ерітуге арналған сынақтардың және ерітуге арналған өзіндік ерекшеліктердегі тиісті көрсеткіштерді таңдаудың алынған in vitro нәтижелерінің in vivo маңыздылығын анықтау үшін;

в) дәрілік препаратты клиникалық әзірлеудің кеш фазаларында немесе дәрілік нысанның құрамы өзгерген жағдайда тіркеуден кейінгі кезеңде биовейвер жүргізуді негіздеу үшін IVIVC зерделеу ұсынылады.

3. IVIVC-тің бірнеше деңгейін ерекшелейді: А, В және С. IVIVC-тің А деңгейі В және С деңгейлерімен салыстырғанда in vitro препарат еруінің қисығы мен in vivo "концентрация – уақыт" профилінің арасындағы нүктелік тәуелділікті белгілеуге мүмкіндік береді және түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттар үшін қалаулы деңгей болып табылады. Егер IVIVC биовейвер жүргізу мақсатында пайдаланылса, А деңгейінің корреляциясына қол жеткізу міндетті шарт болып табылады.

4. IVIVC жарамдылығы in vitro алынған көптеген деректердің кез келгенінен қол жеткізілетін плазмалық концентрацияны оның қаншалықты дәл болжайтынына байланысты болады. Бұл өз кезегінде IVIVC белгілеу және валидациялау үшін пайдаланылған in vitro және in vivo зерттеулер дизайнына елеулі дәрежеде тәуелді болады.

II. Зерттеу дизайны

5. Тоғыспалы зерттеуде дені сау еріктілерге ерудің әртүрлі профильдерімен босап шығудың бірдей механизмі бар 2 немесе одан да көп дәрілік препарат және әсер етуші заты жылдам босап шығатын (мысалы, ішке қабылдауға арналған ерітінді немесе әдеттегідей босап шығатын дәрілік препарат) референттік дәрілік препараттың қолайлы дәрілік нысанын (деконволюциялау мақсатында) береді. Сондай-ақ таңдалуы түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың қасиеттеріне, әсер етуші заттың фармакологиялық-кинетикалық көрсеткіштерінің түрленгіштігіне, осы әсер етуші затқа көндігушілікке және т.б. қарай жүзеге асырылатын зерттеудің баламалы дизайндары да (мысалы, параллель, не ішінара не толығымен рандомизирленген) көзделуі мүмкін. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттың IVIVC зерттеуді, тіпті осы препаратты тамақпен бірге қабылдау ұсынылса да, ашқарынға жүргізеді. Плазмадағы немесе қандағы әсер етуші заттың (бастапқы заттың немесе өзге де қолайлы аналиттің) мөлшері Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына сәйкес айқындалады.

6. Осы дәрілік препараттарды тіркеу және олардың айналымын бақылау мақсатында (мысалы, оларға өзіндік ерекшеліктер жасау немесе биовейверді тіркеген кезде оларды жүргізу кезінде) IVIVC құру және оны валидациялау үшін пайдаланылған препараттар үшін зерделенген диапазоннан тыс экстраполяцияға жол берілмейді. Осылайша, дәрілік препараттарды бағалау үшін таңдау әсер етуші заттың босап шығу механизмі, дәрілік препараттардың арасындағы жеткілікті айырмашылықтарды қамтамасыз ету тәсілі және т.б. сияқты факторларды ескере отырып, Ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандағы дәрілік препараттардың сапасы жөніндегі нұсқаулыққа (Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 16 қаңтардағы № 2 ұсынымына қосымша) сәйкес мұқият талдауды талап етеді. Кез келген әсер етуші заттың "концентрация – уақыт" профилінің сезімталдығы оның өзінің фармакологиялық-кинетикалық қасиеттеріне байланысты болатындықтан, препараттарды таңдау күтілетін "плазмалық концентрация – уақыт" профиліне (IVIVC теориялық тәуелділігін немесе көптеген әлеуетті тәуелділіктер мен әсер етуші заттың белгілі фармакологиялық-кинетикалық қасиеттерін пайдалануды имитациялау) негізделуге тиіс.

7. Бір және сол дәрілік препараттың әртүрлі дозалары, әдетте, IVIVC белгілеу немесе сырттай болжанғыштықты бағалау үшін әртүрлі дозаларды пайдалануға рұқсат етілетіндігіне қарамастан, босап шығудың әртүрлі жылдамдықтарын білдіретін ретінде қарастырылмайды. Осы себепке байланысты әртүрлі препараттардың еру профильдерінің айырмашылықтарын бағалау, әдетте, әсер етуші заттың номиналдық (немесе іс жүзіндегі) мөлшерінің пайызына негізделеді.

1. Референттік дәрілік препараттың қолайлы дәрілік нысанын деконволюция үшін таңдау

8. Референттік дәрілік препараттың деконволюцияға арналған дәрілік нысаны – ол әрбір зерттелетін түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттан әсер етуші заттың *in vivo* уақыт функциясы ретінде босап шығуын бағалау мақсатында IVIVC зерттеуіне енгізілген жылдам босап шығатын препарат. Ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың "*in vivo* босап шығу – уақыт" профилін, әдетте, деконволюция жолымен алады. Ол, егер ішке қабылдауға арналған ерітінді (асқазанда және асқазан-ішек жолында осы ерітінді тұнба тудырмайды) референттік дәрілік препараттың дәрілік нысаны болып табылса ғана *in vivo* әсер етуші заттың шынайы босап шығуын көрсетеді. Егер әдеттегідей босап шығатын препараттың еру жылдамдығы оның абсорбциясынан асып кетсе (ол әдетте, түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратты әзірлеу үшін таңдап алынған әсер етуші заттар үшін ұсталады) зерттеулерде олардан әсер етуші заттың босап шығуы *in vivo* түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардан әсер етуші заттың босап шығуына жақын болатын дәрілік препараттың дәрілік нысаны ретінде әдеттегідей босап шығатын дәрілік препараттарды пайдалануға рұқсат етіледі. Кейбір жағдайларда IVIVC арналған референттік дәрілік препараттың дәрілік нысаны ретінде көктамырға енгізуге арналған дәрілік препарат пайдаланылады, ол да, егер көктамырға енгізуге арналған дәрілік препараттың абсорбциясы жеткілікті түрде жылдам болса (мысалы, жоғары ену қабілеті бар әсер етуші заттарда), түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препаратқа қатысы бойынша *in vivo* әсер етуші затының босап шығу көрсеткіштеріне жақын көрсеткіштерге қол жеткізуге мүмкіндік береді. Егер әсер етуші заттың оның дәрілік препараттан босап шығуына қосымша ену қабілеті түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардан әсер етуші заттың абсорбциясының жылдамдығына әсер етсе, референттік дәрілік препараттың оңтайлы дәрілік нысаны көктамырға енгізуге арналған дәрілік препарат пен әдеттегідей босап шығатын дәрілік препаратқа қарағанда ішке қабылдауға арналған ерітінді қолайлырақ болып табылады. Ерігіштігі және (немесе) ену қабілеті төмен әсер етуші заттарға қатысты, әсіресе егер ену қабілеті асқазан-ішек жолының бойында өзгеріп отырса, физиологиялық тұрғыдан фармакологиялық-кинетикалық модельге (бұдан әрі – ФКОФ-модель) негізделген IVIVC тәсілдемелері құндылықты білдіруі мүмкін.

9. Бұлшықетішілік (тері асты) депо-препараттардың IVIVC бағалау кезінде референттік дәрілік препараттың қолайлы дәрілік нысаны бұлшықетішілік (тері асты) депо-препарат немесе көктамырға енгізуге арналған дәрілік препарат сияқты жолмен енгізілетін (дұрысы) су ерітіндісі болып табылады. Трансдермалдық жеткізу жүйелері үшін референттік дәрілік препараттың тиісті дәрілік нысаны көктамырға енгізуге арналған дәрілік препарат болып табылады.

10. Референттік дәрілік препараттың таңдап алынған дәрілік нысанын әрбір зерттеуге енгізу қажет, оның деректері IVIVC белгілеу, сондай-ақ әсер етуші заттың концентрациясы өзгеруінің ішкі немесе сырттай болжамдылығын бағалау үшін пайдаланылатын болады. Әсіресе әсер етуші заттың концентрациясы өзгеруінің болжамдылығын сырттай бағалау мақсаттары үшін IVIVC сәтті белгілеу және валидациялау ықтималдылығын арттыру референттік дәрілік препараттың таңдап алынған дәрілік нысанын IVIVC зерттеуіне енгізудің артықшылығы болып табылады. Референттік дәрілік препараттың тиісті түрде таңдап алынған дәрілік нысаны сәтті IVIVC дизайнының ең маңызды элементтерінің бірі болып табылады, өйткені ол жеке тәртіппен әсер етуші заттың фармакологиялық кинетикасындағы айырмашылықтарды қалыпқа келтіруге мүмкіндік береді. Референттік дәрілік препараттың дәрілік нысаны ішкі де, сонымен бірге сыртқы да валидация жағдайында деректерді талдаудың әрбір әдісіне енгізіледі және егер дарааралық түрленгіштік бірқалыпты немесе жоғары болып табылса, ал зерттеу субъектілерінің саны оның орнын толтырмаса ол әсіресе маңызды болады. Егер түрленгіштік төмен және (немесе) субъектілердің саны жеткілікті түрде жоғары болса, IVIVC-ті референттік дәрілік препараттың таңдап алынған дәрілік нысанын пайдаланбай орнатуға және сәтті валидациялауға болады (мысалы, ғылыми әдебиеттің деректерін немесе бұған дейін құрылған популяциялық фармакологиялық кинетиканың моделін пайдалану жолымен). Ақпараттандырылған шешім қабылдау мақсатында оны фармакологиялық-кинетикалық көрсеткіштердің белгілі түрленгіштігін және ұсынылатын зерттеу дизайнын пайдалана отырып орнату оңтайлы болады. Түрлендіріліп босап шығатын қайта өндірілген препараттарға қатысты әртүрлі зерттеу субъектілеріндегі дәрілік препараттардың әсер етуші заттарының клиренсіндегі айырмашылықтарды қалыпқа келтіру мақсатында түрлендіріліп босап шығатын референттік дәрілік препараттың дәрілік нысанын пайдалануға болады. Бұл стратегияны референттік дәрілік препараттың және түрлендіріліп босап шығатын басқа да референттік препараттардың таңдап алынған дәрілік нысанының түрленгіштігін назарға ала отырып, симуляция арқылы бағалауға да болады.

2. Үлгілерді іріктеу уақыты

11. *In vitro* үлгілерді іріктеудің уақытша нүктелерін таңдау мәселелері Ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың сапасы жөніндегі нұсқаулықта қарастырылады. *In vitro* еріту зерттеулерінде үлгілерді іріктеудің уақытша нүктелерін және *in vivo* қан (плазма) үлгілерін таңдау кезінде IVIVC анализіндегі деректердің біріктірілетінін ескеру қажет. Сондықтан IVIVC зерттеуді жоспарлау кезінде (*in vitro* ерітуге арналған сынақты қоса алғанда) тұтас тәсілдемені ұстану ұсынылады.

12. Қан (плазма) үлгілерін іріктеудің уақытша нүктелерін таңдауды ең дұрысы IVIVC зерттеу мақсаттары үшін өндірілген *in vitro* клиникалық серияларды босатып

шығарудың іс жүзіндегі (немесе модельденген) деректерін пайдалана отырып модельдеу негізінде қабылдаған жөн. Егер *in vitro* ерітуге рН көрсеткіші немесе қалақты араластырғыштың (корзинканың) айналу жылдамдығы әсер етсе, бір минутта батыру санын немесе ағын жылдамдығын (аппараттың түріне қарай) *in vivo* жағдайларындағы мінез-құлықтың көптеген ықтимал нұсқаларын қамту үшін үлгілерді іріктеу режимін қалыптастыру мақсатында *in vitro* ерітудің көптеген профильдерін пайдалана отырып модельдеуді жүзеге асырған орынды болады. Бұдан басқа, IVIVC ықтимал тәуелділігін біршама алдын ала түсіну болған жағдайда оны бастапқы модельдеуге қосқан дұрыс. Мысалы, инъекциялық жолмен енгізілетін бақыланып босап шығатын препараттарға қатысты *in vitro* ерітуге арналған сынақты стандарттық әдістемеді 24 – 48 сағат ішінде жүргізеді, сол кезде *in vivo* дәрілік препараттың әсер етуші затының болжамды келіп түсу ұзақтығы 1 – 2 айды құрайды. Осылайша, әсер етуші заттың *in vivo* организмге күтілетін келіп түсуінің барынша шынайы картинасын жасау және зерттелетін препараттардың үлгілерін іріктеудің тиісті уақытша нүктелерін дұрыс таңдау үшін уақытша факторды (немесе *in vivo* күтілетін босап шығудың белгісіздігін есепке алу мақсатында, бірнеше факторды) алдын ала айқындауға және модельге қосуға болады.

3. Зерттеу субъектілерінің саны

13. IVIVC зерттеуіне қосуға жататын субъектілердің саны абсорбцияның дарааралық түрленгіштігі мен ішкі дара түрленгіштікке және дәрілік препараттың әсер етуші затының фармакологиялық кинетикасына байланысты болады. Нақты ұсынымдар берудің мүмкін болмайтындығына қарамастан, IVIVC тоғыспалы зерттеуіне кемінде 12 субъект енгізу прагматикалық тәсілдеме болып табылады.

III. IVIVC белгілеу және валидациялау

1. Жалпы ережелер

14. IVIVC белгілеудің түпкі мақсаты *in vitro* босап шығу деректерінің негізінде түрлендіріліп босап шығатын препараттың уақытында плазмалық концентрацияның өзгеру динамикасын сенімді болжау болып табылады. Қағидатында, осы мақсаттар үшін зерттеудің кез келген ғылыми негізделген әдісін пайдалануға жол беріледі. Өйткені зерттеу әдістерінің дамуы жалғасуда, қолайлы әдістердің тізбесі түгесілген ретінде қарастырылмайды. IVIVC белгілеудің мақсаты түрлендіріліп босап шығатын препарат қолданылғаннан кейін қол жеткізілетін *in vivo* плазмалық концентрация туралы деректер алынбастан *in vitro* босап шығудың әртүрлі деректерінің көмегімен болжам жасау болып табылатындықтан, IVIVC бір тәуелділігін оны құру және валидациялау кезінде пайдаланылған барлық параметрлерге қолдану міндетті шарт болып табылады.

2. Деректерді талдаудың жол берілетін әдістері

15. IVIVC моделдеуге математикалық тәсілдемелердің негізгі екі санаты бір және екі кезеңдік әдістер болып табылады. Екі кезеңдік әдіс деконволюцияға негізделген. Бір кезеңдік әдістерге конволюцияға негізделген әдіс және дифференциалдық теңдеулерге және ФКОФ-модельдерді пайдалануға негізделген әдіс жатады.

16. Деконволюцияға негізделген әдістер деректерді талдаудың 2 кезеңін қамтиды және IVIVC талдаудың негізгі әдісі ретінде немесе бір кезеңдік әдістің (әдістердің) алдын ала отырып, іздестіріп талдау мақсатында пайдаланылуы мүмкін. Бірінші кезеңде *in vivo* абсорбция динамикасын бағалау мақсатында деконволюция жүзеге асырылады. Камералық модельдердің орнына Вагнера-Нельсон немесе Лу-Ригельман моделі сияқты камералық емес модельдерді пайдаланған дұрыс. Деконволюцияны орындау әдістемелері фармакологиялық-кинетикалық талдауды орындауға арналған бағдарламалық қамтамасыз етудің құрамына енгізілген. Әдетте, олар *in vivo* ($r(t)$) келіп түсу (абсорбция) жылдамдығын алу мақсатында төмендегі функционалдық тәуелділікке сәйкес түрлендіріліп босап шығатын әрбір дәрілік препарат үшін жеке субъектіден алынған деректерді кейіннен деконволюциямен әрбір субъектіге арналған референттік дәрілік препараттың дәрілік нысанының деректеріне дара импульс (C_d) жауабының функциясына арналған қисықты қиыстырып келтіруді қамтиды:

$$C(t) = r(t) * C_d = \int_0^t C_d(t - \tau) r_{abs}(\tau) d\tau$$

мұнда:

C – плазмалық концентрация;

C_d – дара импульске жауап (яғни әсер етуші заттың дара дозасының шұғыл абсорбциясынан кейін қалыптасатын плазмалық концентрацияның профилі);

* – конволюция операторы.

17. Екінші кезеңде *in vivo* жинақталған абсорбция мен *in vitro* әсер етуші заттың босап шығуы арасындағы тәуелділік белгіленеді. Математикалық модельдеуде жалпыға бірдей қабылданған ұсынымдарға сәйкес үнемдеуге ұмтылу және деректерді сипаттау үшін қарапайым модельді пайдалану қажет. Әдетте желілік тәуелділіктерден басталып, одан әрі қажет болған жағдайда оларды биологиялық шындыққа жанасушылықты ескеріп күрделендіре отырып, ұлғаю үстіндегі қиындығы бар модельді пайдаланады. Абсорбция *in vivo* мен босап шығудың *in vitro* арасында желілік тәуелділік алуға деген ұмтылысқа қарамастан, ол міндетті болып табылмайды. Оның үстіне оны күмәнді ететін көптеген физиологиялық және физикалық-химиялық факторлар бар. Әсер етуші

заттың *in vitro* және *in vivo* дәрілік препараттың құрамын, физикалық-химиялық, фармакологиялық-кинетикалық және физиологиялық факторларды есепке алуға негізделген негіздемелер бар болған жағдайда барлық дәрілік препараттар үшін Хилл моделі бойынша сигмовидтік тәуелділікті қоса алғанда, IVIVC сипаттауға арналған тәуелділіктің кез келген түрін пайдалануға, сондай-ақ абсорбцияның толық еместігін ескеретін уақытты және уақыт өзгерістерін масштабтаудың параметрлері мен тәсілдемелерін (мысалы, ішке қабылдауға арналған дәрілік препараттар үшін абсорбцияны қысқарту уақытын енгізу) пайдалануға жол беріледі. Әрбір препаратқа арналған уақыттың әртүрлі диапозондары препараттар үшін IVIVC бірыңғай тәуелділігінің жоқтығын көрсетеді. Деконволюцияға негізделген әдістер модельді құру процесінде деректерді іздестіріп талдау кезінде әсіресе пайдалы, өйткені олар (жинақталған санмен, босап шыққан *in vitro* және Леви графикаасымен салыстырғанда жинақталған сан, абсорбцияланған *in vivo*: *in vitro* дозасының белгілі бір бөлігінің босап шығу уақытымен салыстырғанда *in vivo* дозасының белгілі бір бөлігі абсорбциясының уақыты) графикалық ұғым береді. Бұл ұғымды IVIVC тәуелділігі үшін қолайлы модельдерді анықтау үшін және модельдеудің бір кезеңдік әдістері үшін қажетті параметрлердің қажетті бастапқы бағаларын алу үшін пайдалануға болады.

18. Дифференциалдық теңдеуге, конволюцияға, сондай-ақ ФКОФ-модельдерге негізделген әдістер бір кезеңдік ретінде қарастырылады, өйткені модельдеу алынған деректерді өзгерістерсіз (яғни деконволюциясыз) тікелей пайдалануды қамтиды. Бір кезеңдік тәсілдемелер деконволюцияға негізделген әдістермен салыстырғанда бірқатар артықшылықтар береді, өйткені модель "плазмалық концентрация – уақыт" профилін тікелей болжайды; модельдеу жинақталған абсорбцияланған сан сияқты жанама түрде есептелген санға емес, өлшенетін санды болжау қабілетіне шоғырланады. Бұдан басқа, бұл нәтижелер *in vitro* босап шығудың биоэквиваленттіліктің стандарттық параметрлеріне әсері тұрғысынан алғанда интерпретацияға оңай беріледі. Камералық тәсілдемеде желілік емес (мысалы, Михаэлис-Ментен моделінде сипатталатын) фармакологиялық кинетикаға жол беріледі, ал конволюцияға негізделген әдіс желілік кинетиканы ғана алдын ала болжайды. Конволюцияға және дифференциалдық теңдеуге негізделген әдістердің бір кезеңдік болып табылатындығына қарамастан, олар әсер етуші заттың *in vitro* босап шығуы мен плазмалық концентрациясының арасындағы тәуелділік нысаны бойынша ерекшеленеді. Конволюцияға негізделген тәсілдеме кезінде осы Нұсқаулықтардың 16-тармағында келтіріліп босап шығатын препарат концентрациясының ($C(t)$), *in vivo* ($r(t)$) келіп түсуінің (абсорбция) берілген жылдамдығының және дара импульс жауабының (C_d) арасындағы интегралдық өзгеріс пайдаланылады:

$$C(t) = r(t) * C_s = \int_0^t C_s(t - \tau)r(\tau)d\tau$$

Дифференциалдық теңдеулерді пайдалануға негізделген тәсілдемені пайдалану кезінде әсер етуші заттың фармакологиялық кинетикасын сипаттаудың дәстүрлі камералық моделі пайдаланылады, ол сондай-ақ оның организмге түсуін сипаттайтын функцияны да қамтиды.

Екі жағдайда да IVIVC теңдеуі *in vitro* ($r_{dis}(t)$) әсер етуші заттың босап шығуы мен оның *in vivo* ($r(t)$) абсорбциясының арасындағы тәуелділікті айқындайды. Тәуелділіктің қарапайым жағдайында әсер етуші заттың еру процесі оның абсорбциясының жылдамдығын толық сипаттайды:

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

IVIVC сипаттау кезінде абсорбцияның латенттік кезеңдерін, еру *in vivo* және абсорбция *in vivo* мерзімдеріндегі айырмашылықты, сондай-ақ асқазан-ішек жолының әртүрлі бөлімдеріндегі ену қабілетінің өзгеруін ескеретін әртүрлі барынша күрделі функцияларды пайдалануға жол беріледі. Мысалы, келесі теңдеу толық емес абсорбцияны және *in vitro* еруін және *in vivo* абсорбцияны сипаттауға арналған әртүрлі бірліктерді пайдалануды ескеретін латенттік кезең (t_0), масштабтау факторы (s_1), масштабтау факторы (s_1) сияқты ауыспалыларды қамтиды:

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

Дифференциалдық теңдеуді пайдалануға негізделген тәсілдемеде әсер етуші заттың фармакологиялық кинетикасының дәстүрлі камералық моделі пайдаланылады, ол да келіп түсу функциясын қамтиды. Балама ретінде ФКОФ-модельді пайдалануға болады. Бұл модель әсер етуші заттың әрекет ету механизмін сипаттауға және абсорбция, метаболизм, зерттелетін әсер етуші затты бөлу және элиминациялау фазаларын тиісті түрде сипаттауға арналған эксперименттік деректерді иеленуге тиіс. ФКОФ-моделі пайдаланылатын дифференциалдық теңдеуді пайдалануға негізделген конволюция әдісі сияқты келіп түсу ретінде төмендегі формулаға сәйкес *in vivo* препаратының функционалдық сипаттамаларын көрсететін плазмалық профиль алуға мүмкіндік беретін *in vitro* босап шығу профилі пайдаланылады.

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

Екі кезеңдік тәсілдемені пайдалану кезінде абсорбцияның орташа профилін "концентрация – уақыт" орташаландырылған профилінің деконволюциясын емес, жекелеген субъектілер абсорбциясының профильдерін орташалағаннан кейін (яғни дара деконволюцияның нәтижелері бойынша) алады. Егер *in vitro* еріту деректері анық түрленгіш болып табылмаса, нормадағы орташа еруді пайдалану деректер талдауының нәтижесіне біршама әсер етеді және қолайлы практика ретінде қарастырылады.

IVIVC сипаттайтын модельдің болжау қабілетін дәрежелілеу (аттестаттау)

19. IVIVC сипаттайтын модельді таңдауды әсер етуші заттың физикалық-химиялық қасиеттеріне, оның абсорбциялық сипаттамаларына, еруге жасалатын тест сипаттамаларына және болжамға сәйкестік дәрежесінің көрсеткішін бағалау (мысалы, болжамды қолда бар деректердің негізінде тексеру) үшін таңдап алынған критерийлерге негіздеу қажет. IVIVC сипаттайтын модельді қолданудың мақсаты түрлендірілген препараттың *in vitro* еруі деректерінің негізінде күтілетін "плазмалық концентрация – уақыт" профилін жеткілікті түрде дәл болжау мүмкіндігі болып табылады. Ол болжамдық және іс жүзіндегі концентрацияларды графикалық салыстыру және кем дегенде C_{max} , AUC_{0-t} және ішінара AUC қоса алғанда, жалпыланған параметрлер үшін болжам қателіктерін есептеу жолымен расталады.

20. IVIVC сипаттау үшін ФКОФ-моделін пайдалану кезінде модельдің негізінде салыстыру препаратына арналған деректерді, сондай-ақ түрлендіріліп босап шығатын зерттелетін дәрілік препараттың деректерін болжау мүмкіндігін растау қажет. Модельдің функционалдығын негіздеу мақсатында деректердің жеткілікті көлемін ұсыну қажет.

21. IVIVC сипаттайтын модельдің көптеген жағдайларында "концентрация – уақыт" *in vivo* орташаланған профилін болжау мақсатында *in vitro* орташаланған еру пайдаланылады. Бұл тәсілдеме әсер етуші заттың фармакологиялық-кинетикалық параметрлерінің кездейсоқ вариацияларын *in vitro* ғана емес, сонымен бірге *in vivo* тиісті түрде ескеруге қабілетті емес. Осы тұрғыдан алғанда, бір кезеңдік тәсілдемелердің артықшылығы бар, өйткені оларды қолдану арқылы дара түрленгіштік моделіне қосуға мүмкіндік беретін желілік емес аралас әсерлерді талдауды жүзеге асыруға болады, ол жана препараттардың биоэквиваленттілігі көрсеткіштерін болжау кезінде модельдің сенімділігін ықтимал жақсартады.

22. Тұтастай алғанда IVIVC сипаттайтын модель, егер визуалдық тексерудің негізінде бүкіл "концентрация – уақыт" профилін дұрыс болжауға қол жеткізілсе, жеткілікті дәл болып саналады, ал болжау қателіктері қолайлы шектерде болады. Ішкі болжамдылықты әрбір препараттың еруі туралы тиісті деректердің негізінде IVIVC моделінің "концентрация – уақыт" профилінің көмегімен бағалайды. Жалпыланған параметрлерді (C_{max} және т.б.) болжанатын "концентрация – уақыт" профилі негізге

алына отырып есептеледі және іс жүзіндегі деректердің тиісті жалпыланған параметрлерімен салыстырылады. Болжау қателігінің абсолюттік мәні барлық жалпылағыш параметрлер үшін әрбір препарат үшін 15% аспауға тиіс, ал болжаудың орташаланған қатесі IVIVC әзірлеу кезінде пайдаланылған барлық препараттар үшін әрбір жалпылағыш параметрлер үшін 10% аспауға тиіс. Егер жекелеген препарат IVIVC көмегімен дәл болжанбаса, осындай препаратты алып тастап, IVIVC-ті қайта модельдеуге жол беріледі, ол IVIVC-ке еру деректерінің неғұрлым тар диапазонын қосуға әкеп соқтырады. Одан әрі еру деректерінің нақ осы тар диапазоны оның шегінде IVIVC болжанатын ретінде қабылданатын және сол арқылы өзіндік ерекшеліктер мен биовейверлер негіздеу мүмкіндігіне ықпал ететін диапазонды айқындайтын болады. Дәрілік препаратты модельдеудің алып тастауды орындау кезінде кем дегенде 2 препарат үшін еру туралы деректер сақталуға тиіс, ал алып тастауды ауытқулардың (мысалы, босап шығу механизмінің, өндіріс процесінің салдарынан) ықтимал себептерін талдаумен нығайту қажет.

23. IVIVC формалды зерттеуге енгізілген серияларды пайдаланумен ішкі болжауды бағалауға қосымша IVIVC-тің қосымша тәжірибелік сериялармен (мысалы, тірек зерттеулерінде пайдаланылған ірі ауқымды сериялармен, қосымша дозалармен, *in vivo* зерделенген құрамның кейінгі өзгерістерімен және т.б.) қолданылуын растауды жалғастыру ұсынылады. Мінсіз жағдайда *in vitro* босап шығудың әртүрлі профильдері бар препараттардың фармакологиялық-кинетикалық зерттеулерін жүргізу кезінде осы деректерді *in vitro* ерітуге жасалатын *in vivo* сынақтардың пайдасына деректерді алу немесе күшейту үшін пайдалану қажет. Оған шағын масштабты серияларды және ірі масштабты серияларды пайдаланумен сыртқы валидацияны пайдалана отырып IVIVC тоғыспалы айқындау арқылы қол жеткізуге болады. Кез келген жағдайда IVIVC кез келген әзірлеу кезінде тәуелділіктің нарыққа шығарылатын препараттың қасиеттерін көрсететін сериялар үшін дұрыстығын растау қажет.

24. Сыртқы болжауды талдау рәсімі бұған дейін әзірленген IVIVC пайдаланылатын жоғарыда сипатталған рәсімге сәйкес келеді. "Концентрация – уақыт" профилі сырттай валидациялау мақсатында зерттеуге енгізілген жедел босап шығатын препараттың фармакологиялық кинетикасының (яғни референттік дәрілік препараттың таңдап алынған дәрілік нысанының) және сырттай валидациялау үшін пайдаланылған белгілі бір серияның *in vitro* еруі деректерінің негізінде болжанады. Болжау қателігінің абсолюттік мәні барлық жалпылағыш параметрлер үшін сырттай валидациялау мақсатында пайдаланылған әрбір препарат үшін 10% аспауға тиіс.

In vitro және in vivo деректерінің корреляциясын зерттеу нәтижелері бойынша есептілік

25. IVIVC белгілеу туралы есеп түрлендіріліп босап шығатын препаратпен жүргізілген барлық *in vivo* зерттеулердің тізбесін, сондай-ақ IVIVC таңдауға арналған деректерді іріктеудің негіздемесін қамтуға тиіс. Деректердің тізбесі жеке деректерді

және *in vitro* еруінің жалпыланған статистикалық деректерін, "плазмалық концентрация – уақыт" профилінің деректерін, алынған фармакологиялық-кинетикалық параметрлерді және барлық сериялар үшін әсер етуші заттың жинақталып абсорбцияланған санын (егер модельді пайдалану мақсатында бір кезеңдік әдіс қолданылғанның өзінде деконволюция жолымен алынған) қамтуға тиіс.

26. IVIVC графикалық кескіні *in vitro* уақыт ішіндегі еруі туралы деректерді (препараттың сатуға арналған сериялары және т.б. сияқты клиникалық маңызы бар сериялар көрсетіле отырып), уақыт интервалына қарай әсер етуші заттың жинақталып абсорбцияланған санын, уақытқа байланысты абсорбция жылдамдығының өзгеруін, әсер етуші заттың еру динамикасы мен абсорбциясын салыстыруды (*in vitro* және *in vivo* деректерінің арасындағы уақыт диапазондарын, латенттік кезеңдерді бағалау мақсатында), IVIVC талдауына енгізілген препараттар уақыты сәтінде (1:1 арақатынасында жабумен, егер қажет болса, регрессия сызықтарымен) *in vitro* босап шыққан санымен салыстырғанда (дозаның пайызымен) *in vivo* жинақталып абсорбцияланған санын (салыстыру препаратына қатысы бойынша пайызбен) қамтуға тиіс. *In vitro* босап шығуы мен *in vivo* абсорбциясының арасында айқын көрінетін уақыттық айырмашылықтар болған жағдайда (яғни 1:1 арақатынасынан ауытқыған кезде) Леви графигі пайдалы графикалық кескін болып табылады (*in vitro* дәл сол үлесі үшін босап шығу уақытымен салыстырғанда *in vivo* белгілі бір үлесінің босап шығу уақыты).

27. Еруге жүргізілетін тест әдісін сипаттау және әсер етуші заттың физикалық-химиялық қасиеттерін ескере отырып оның жарамдылығына негіздеме келтіру қажет және т.б.

28. Модельдеу әдіснамасының толық сипаттамасын және пайдаланылған бағдарламалық қамтамасыз етуді, сондай-ақ оларды құрамның талдамасымен бекіте отырып шешімдер қабылдаудың негіздемелерін, *in vitro* және *in vivo* әсер етуші заттарының босап шығуын бақылайтын фармакологиялық-кинетикалық және физиологиялық факторларды ұсыну қажет. Деконволюцияның камералық әдісін (мысалы, Вагнера-Нельсон немесе Лу-Ригельман моделі) пайдалану кезінде тәсілдеменің жарамдылығына талдау жүргізу қажет.

29. Модельдеудің пайдаланылған әдіснамасына сәйкес келетін келісу дәрежесін сипаттайтын графиктерді, сондай-ақ барлық модельденген деректер үшін параметрлердің жиынтық бағаларын (мысалы, егер модель интерполяцияны пайдаланса *in vitro* еруі және *in vivo* абсорбциясы, сондай-ақ IVIVC моделінің өзі үшін) ұсыну қажет.

30. Есептің қорытынды кестесіне IVIVC түпкілікті моделінің көмегімен болжанған "плазмалық концентрация – уақыт" профилінің деректерін, алынған параметрлерді

және солармен байланысты болжау қатесін енгізу қажет. "Концентрация – уақыт" болжамдық және іс жүзіндегі профильдерінің графикалық салыстырылымын ұсыну қажет.

Түрлендіріліп босап шығатын
дәрілік препараттардың
биоэквиваленттілігіне
фармакологиялық-кинетикалық
және клиникалық зерделеу
жүргізуге қойылатын талаптарға
№ 4 ҚОСЫМША

Дәрілік препараттарды оңайлатылған тіркеу кезінде зерттеулер жүргізу бойынша

НҰСҚАУЛАР

1-кесте

Түрлендіріліп босап шығатын бір бірлікті препарат

(дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес препаратты ашқарынға не тамақтан кейін қабылдайды)

Доза	Ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу **	Тамақтан кейін бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу **	Ашқарынға көп рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу *
жоғары	иә	иә	иә
орташа	иә	нысанның ұқсастығы кезіндегі биовейвер ***	биовейвер ***
төмен	иә	нысанның ұқсастығы кезіндегі биовейвер ***	биовейвер ***

*Зерттеу жүргізу қажеттігінің критерийлері Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына № 10 қосымшадағы Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне фармакологиялық-кинетикалық және клиникалық зерделеу жүргізуге қойылатын талаптардың (бұдан әрі – Талаптар) VI бөлімінің 2-кіші бөлімінде келтірілген.

**Талаптардың VI бөлімінің 7-кіші бөлімінде келтірілген зерттеулерді жүргізу критерийлерін орындау кезінде соңғы нұсқалардың таңдалуы мүмкін.

***Егер Талаптардың VI бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, кейбір дозалардың биовейвері немесе соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін.

2-кесте

Түрлендіріліп босап шығатын бір бірлікті препарат (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес препаратты тамақтан кейін қабылдайды)

Доза	Ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу**	Тамақтан кейін бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу**	Ашқарынға көп рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу*
жоғары	иә	иә	иә
орташа	нысанның ұқсастығы кезіндегі биовейвер***	иә	биовейвер***
төмен	нысанның ұқсастығы кезіндегі биовейвер***	иә	биовейвер***

*Зерттеу жүргізу қажеттігінің критерийлері Талаптардың VI бөлімінің 2-кіші бөлімінде келтірілген.

**Талаптардың VI бөлімінің 7-кіші бөлімінде келтірілген зерттеулерді жүргізу критерийлерін орындау кезінде соңғы нұсқалардың таңдалуы мүмкін.

***Егер Талаптардың VI бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, кейбір дозалардың биовейвері немесе соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін.

3-кесте

Түрлендіріліп босап шығатын көп бірлікті препарат (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес препаратты ашқарынға не ашқарынға немесе тамақтан кейін қабылдайды)

Доза	Ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу	Тамақтан кейін бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу	Ашқарынға көп рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу*
жоғары	иә	иә	иә
орташа	биовейвер**	биовейвер**	биовейвер**
төмен	биовейвер**	биовейвер**	биовейвер**

*Зерттеу жүргізу қажеттігінің критерийлері Талаптардың VI бөлімінің 2-кіші бөлімінде келтірілген.

**Егер Талаптардың VI бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, кейбір дозалардың биовейвері немесе соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін.

4-кесте

Түрлендіріліп босап шығатын көп бірлікті препарат (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес препаратты тамақтан кейін қабылдайды)

Доза	Ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу	Тамақтан кейін бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу	Ашқарынға көп рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу*
жоғары	иә	иә	иә
орташа	биовейвер**	биовейвер**	биовейвер**
төмен	биовейвер**	биовейвер**	биовейвер**

*Зерттеу жүргізу қажеттігінің критерийлері Талаптардың VI бөлімінің 2-кіші бөлімінде келтірілген.

**Егер Талаптардың VI бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, кейбір дозалардың биовейвері немесе соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін.

5-кесте

Кейінге қалдырылып босап шығатын бір бірлікті препарат (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес препаратты ашқарынға не ашқарынға немесе тамақтан кейін қабылдайды)

Доза	Ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу*	Тамақтан кейін бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу*
жоғары	иә	иә
орташа	иә	нысанның ұқсастығы кезіндегі биовейвер**
төмен	иә	нысанның ұқсастығы кезіндегі биовейвер**

*Егер Талаптардың VI бөлімінің 7-кіші бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін.

**Егер Талаптардың VI бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, кейбір дозалардың биовейвері немесе соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін.

6-кесте

Кейінге қалдырылып босап шығатын бір бірлікті препарат (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес препаратты тамақтан кейін қабылдайды)

Доза	Ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу**	Тамақтан кейін бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу**
жоғары	иә	иә
орташа	нысанның ұқсастығы кезіндегі биовейвер**	иә
төмен	нысанның ұқсастығы кезіндегі биовейвер**	иә

*Егер Талаптардың VI бөлімінің 7-кіші бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін.

**Егер Талаптардың VI бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, кейбір дозалардың биовейвері немесе соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін.

7-кесте

Кейінге қалдырылып босап шығатын көп бірлікті препарат (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес препаратты ашқарынға не ашқарынға немесе тамақтан кейін қабылдайды)

--	--	--

Доза	Ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу	Тамақтан кейін бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу
жоғары	иә	иә
орташа	биовейвер*	биовейвер*
төмен	биовейвер*	биовейвер*

*Егер Талаптардың VI бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, кейбір дозалардың биовейвері немесе соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін.

8-кесте

Кейінге қалдырылып босап шығатын көп бірлікті препарат (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес препаратты тамақтан кейін қабылдайды)

Доза	Ашқарынға бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу	Тамақтан кейін бір рет дозалаумен жүргізілетін зерттеу
жоғары	иә	иә
орташа	биовейвер*	биовейвер*
төмен	биовейвер*	биовейвер*

* Егер Талаптардың VI бөлімінде келтірілген зерттеулер жүргізу критерийлері орындалса, кейбір дозалардың биовейвері немесе соңғы нұсқаларды таңдалуы мүмкін."