

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

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2023 жылғы 15 ақпандағы № 22 шешімі

2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 4-бабының 2-тармағы мен 6-бабына 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 күнтізбелік 180 күн өткен соң күшіне енеді.

### **Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің мүшелері:**

Армения Республикасына	Беларусь Республикасына	Қазақстан Республикасына	Қырғыз Республикасына	Ресей Федерациясынан
н	н	н	н	
М. Григорян	И. Петришенко	С. Жұманғарин	А. Касымалиев	А. Оверчук

Еуразиялық экономикалық  
комиссия Кеңесінің  
2023 жылғы 15 ақпандағы  
№ 22 шешіміне  
ҚОСЫМША

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

1. 4-тармақтың екінші абзацы мынадай мазмұндағы сөйлеммен толықтырылсын: " Жергілікті әсер етуге немесе жергілікті қолдануға арналған дәрілік нысандардағы дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін растау үшін салыстырмалы биожетімділік деректерінің дизайнын әзірлеу және зерттеу жүргізу, талдау № 11 – 13 қосымшаларға сәйкес талаптарға сай жүргізіледі."

2. 11-тармақта:

а) сегізінші абзацтағы "биологиялық эквиваленттілік", "биоэквиваленттілік" деген сөздер "биоэквиваленттілік" деген сөздермен ауыстырылсын;

б) жиырма бірінші абзацтан кейін мынадай мазмұндағы абзацпен толықтырылсын:

"қысқартылған дерекнама" - фармацевтикалық әзірлеу көлемі толық токсикологиялық және клиникалық зерттеулер жүргізуді және олардың нәтижелерін тіркеу дерекнамасының 4 және 5-модульдеріне енгізуді көздемейтін дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасы;"

в) жиырма төртінші абзацтың бірінші сөйлеміндегі

", (бірдей санында немесе дәрілік нысанда болуы міндетті емес) немесе бірдей тұзды немесе эфирді" деген сөздер "бірдей санында немесе дәрілік нысанда болуы міндетті емес не тұздың немесе эфирдің дәл сол түрінде" деген сөздермен ауыстырылсын.

3. 33-тармақтың екінші абзацының екінші сөйлемі мынадай редакцияда жазылсын: "Егер референтті дәрілік препараттың дәрілік препаратының жалпы сипаттамасында мұндай мәліметтер болмаса, зерттеу субъектілеріне дәрілік препаратты қабылдаудан 30 минут бұрын тамақ қабылдауды бастау және оны 30 минут ішінде аяқтау ұсынылады."

4. Қағидаларға № 1 қосымшада:

а) IV бөлімнің бірінші абзацының бірінші сөйлемі "дәрілік препарат" деген сөздерден кейін "қолдану сәтінде" деген сөздермен толықтырылсын;

б) VII бөлімнің бірінші абзацының бірінші сөйлеміндегі "ерітінді болса" деген сөздер "сулы ерітінді түрінде қолданылса" деген сөздермен ауыстырылсын.

5. Мынадай мазмұндағы № 11 – 13 қосымшалармен толықтырылсын:

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

**Жергілікті әсер ететін дәрілік нысандарда құрамында белгілі әсер етуші зат (заттар) бар дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізуге қойылатын ТАЛАПТАР I. Жалпы ережелер**

1. Осы Талаптар жергілікті әсер ететін дәрілік нысандарда құрамында белгілі әсер етуші зат (заттар) бар дәрілік препараттарға (бұдан әрі – жергілікті әсер ететін препараттар) клиникалық зерттеулер жүргізу және осы зерттеулердің нәтижелерін 2-модульдің 2.5 және 2.7-бөлімдерінде және тіркеу дерекнамасының 5-модулінде ұсыну тәртібін айқындайды. Мұндай дәрілік препараттарды зерделеудің қосымша аспектілері Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына (бұдан әрі – Қағидалар) № 12 және 13-қосымшаларда келтірілген.

2. Осы Талаптар Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің

2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдану үшін дәрілік құралдарды тіркеу және сараптау қағидаларын ескере отырып, Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2019 жылғы 26 қарашадағы № 202 шешімімен бекітілген Дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және тіркеу мақсатында олардың қауіпсіздігін клиникаға дейінгі зерттеу жөніндегі нұсқамалықты ескере отырып, дәрілік препараттың түріне қарай жергілікті әсер ететін препараттарды зерттеу көлемін егжей-тегжейлендіруді қамтиды.

3. Жергілікті әсер ететін препараттар жергілікті әсер ету үшін қолданылады, мысалы:

дерматологиялық дәрілік препараттар (кремдер, жақпамайлар);

ұнтақ немесе аэрозоль түріндегі ингаляцияға арналған дәрілік препараттар;

көз тамшылары мен құлақ тамшылары;

мұрынға арналған дәрілік препараттар;

ауызша, вагинальды немесе тік ішекке қолданылатын жергілікті әсер ететін препараттар.

Жүйелік әсер ету (егер бар болса) осы дәрілік препараттар топтары үшін жағымсыз әсер ретінде қарастырылады.

4. Жергілікті әсер ететін препараттардың технологиясы, құрамы (мысалы, дәрілік препараттың физика-химиялық қасиеттері өзгерген, қосалқы заттар өзгерген кезде) немесе дәрілік нысаны өзгерген жағдайда олардың қауіпсіздігі және (немесе) тиімділігі, сондай-ақ белсенді заттың жүйелік айналымға ену дәрежесі өзгеруі мүмкін. Сонымен қатар, теріге немесе шырышты қабаттарға қолданған кезде белсенді зат тасымалдаушының өзі (көмекші заттардың құрамы болып табылатын дәрілік форманың форма түзетін компоненті) аурудың патогенезіне әсер етуі мүмкін.

5. Егер фармакокинетикалық, фармакодинамикалық соңғы нүктелерді немесе *in vitro* соңғы нүктелерді пайдалана отырып, дәрілік препараттың биожетімділігін бағалау мүмкін болмаған жағдайда, мұндай дәрілік препаратты жаңғыртылған дәрілік препарат ретінде қарауға жол берілмейді. Сонымен қатар, мұндай дәрі-дәрмектердің фармацевтикалық даму көлемі қысқартылған дерекнамаға сәйкес келеді. Мұндай препараттарға қатысты тіркеуге өтініш берген кезде олардың гибриді дәрілік препараттардың түріне жатқызылуы көрсетілуі тиіс.

Жергілікті әсер ететін препараттар үшін клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеу туралы көрсетілген деректердің жоқтығын тіркеу деректерінің 2-модулінің 2.4 және 2.5-бөлімдерінде негіздеу қажет.

6. II типті елеулі өзгерістер енгізген кезде бастапқы (референттік) дәрілік препаратқа (бұдан әрі – салыстыру препараты) қатысты терапевтік баламалылығын дәлелдеу қажет. Зерттеулерді таңдауды және деректердің жоқтығын өтініш беруші тіркеу дерекнамасының 2-модулінің

2.5-бөлімінде (және егер бұл тіркеуге өтініш түріне қатысты болса – сондай-ақ 2.4-бөлімде) негіздеуі тиіс.

7. Осындай препараттардың тіркеу дерекнамасында ұсынылатын жергілікті әсер ететін препараттарды зерттеу туралы деректер көлеміне қойылатын талаптар тіркеуге өтініштің түріне және салыстыру препаратынан айырмашылық дәрежесіне байланысты кестеде келтірілген.

Кесте

**Жергілікті әсер ететін препараттардың тіркеу дерекнамасында ұсынылатын деректер көлеміне қойылатын талаптар**

Тіркеуге арналған өтініш түрі	Зерттеулер туралы деректер көлемі
1. Бұрын жергілікті қолданылмаған белгілі белсенді ингредиенті бар жергілікті препараттарды тіркеуге өтініш	тіркеу дерекнамасының 5-модуліндегі толық тіркеу деректері немесе тиісті байланыстырушы зерттеулер
2. Қысқартылған дерекнаманы ұсына отырып және зерттелетін гибриді дәрілік препарат пен салыстыру препараты арасындағы айырмашылықтардың мынадай түрлерінің бірін көрсете отырып тіркеуге арналған өтініш <sup>1,2</sup> :	
а) қолдануға басқа көрсетілім	осы көрсетілімге қатысты тиімділік пен қауіпсіздіктің клиникалық зерттеулері
б) дозалаудың басқа режимі	осы көрсетілімге қатысты қауіпсіздік пен тиімділіктің клиникалық зерттеулері. Зерттеулер шеңберінде дозалаудың жаңа режимін әзірлеудің орындылығын және алынған нәтижелерге сүйене отырып ұсынылатын зерттеу көлемінің жеткіліктілігін негіздеу қажет
в) басқа доза, бірақ қалыпты дозалау режимі	мүмкіндігінше фармакодинамикалық зерттеулер немесе жергілікті қол жетімділікті зерттеу; немесе <i>in vitro</i> зерттеулер (мысалы, көз тамшылары үшін) немесе дозада шамалы айырмашылықтар болған жағдайда зерттеу жүргізу қажеттілігінің жоқтығын негіздеу. Басқа дозаның қауіпсіздігін растау қажет. Зерттеулер шеңберінде алынған нәтижелерге сүйене отырып жаңа дозаны әзірлеудің орындылығын және ұсынылған зерттеу көлемінің жеткіліктілігін негіздеу қажет
г) басқа дәрілік түрі (мысалы, кремді жақпа маймен ауыстыру, аэрозольді ингаляциялық ұнтақпен ауыстыру)	қауіпсіздік пен тиімділікті растайтын клиникалық зерттеулер және (немесе) мүмкіндігінше фармакодинамикалық зерттеулер; сондай-ақ (қажет болса) сіңіру, ену және жергілікті төзімділік зерттеулері. Зерттеулер шеңберінде алынған

	нәтижелерге сүйене отырып жаңа дәрілік форманы әзірлеудің орындылығын және ұсынылған зерттеу көлемінің жеткіліктілігін негіздеу қажет
д) жаңғыртылған (гибридті) дәрілік препараттар (салыстыру препаратымен салыстырғанда қосалқы заттардың және (немесе) өндіріс технологиясының ықтимал елеулі өзгерістері жағдайында)	салыстыру препаратының емдік эквиваленттілігін растау. Мүмкіндігінше фармакодинамикалық зерттеулер немесе жергілікті қол жетімділікті зерттеу; немесе <i>in vitro</i> зерттеулер (мысалы, көз тамшылары үшін) немесе көмекші заттардың құрамы мен өндіріс әдісінде шамалы айырмашылықтар болған жағдайда зерттеу жүргізу қажеттілігінің жоқтығын негіздеу. Дәрілік препараттың қауіпсіздігін растайтын құжаттарды ұсыну қажет
3. Жергілікті әсер ететін препараттардың тіркеу дерекнамасына II типті елеулі өзгерістер енгізу туралы өтініш <sup>2,3</sup>	
а) физикалық қасиеттерінің сипаттамасында көрсетілген белсенді заттың қасиеттерінің өзгеруі (оның молекулалық құрылымын өзгертусіз)	мүмкіндігінше фармакодинамикалық зерттеулер немесе жергілікті қол жетімділікті зерттеу немесе <i>in vitro</i> зерттеулер. Аталған зерттеулерді жүргізу мүмкін болмаған кезде – терапевтік эквиваленттілікке клиникалық зерттеулер. Дәрілік препараттың қауіпсіздігін растайтын құжаттарды ұсыну қажет
б) қосалқы заттардың өзгеруі	мүмкіндігінше фармакодинамикалық зерттеулер немесе жергілікті қол жетімділікті зерттеу немесе <i>in vitro</i> зерттеулер. Аталған зерттеулерді жүргізу мүмкін болмаса-терапевтік эквиваленттілікке клиникалық зерттеулер. Дәрілік препараттың қауіпсіздігін растайтын құжаттарды ұсыну қажет
в) енгізу жолын өзгерту және (немесе) жеткізуге немесе қолдануға арналған құрылғыларды ескере отырып, дәрілік препаратты қолдану (мысалы, ингалятор)	мүмкіндігінше, фармакодинамикалық зерттеулер немесе жергілікті қол жетімділікті зерттеу немесе <i>in vitro</i> зерттеулер. Аталған зерттеулерді жүргізу мүмкін болмаса – терапевтік эквиваленттілікке клиникалық зерттеулер. Дәрілік препараттың қауіпсіздігін растайтын құжаттарды ұсыну қажет

<sup>1</sup>Кестенің 2-тармағының "а" - "в" тармақшаларында көрсетілген өзгерістер енгізілген жағдайда, зерттеулердің бір бөлігін бастапқыда мақұлданған тіркеу дерекнамасына сілтеме көрсету арқылы сипаттауға болады, сонымен бірге өз зерттеулерінің нәтижелерін ұсыну қажет.

<sup>2</sup> Кестенің 3-тармағының "а" - "в" тармақшаларында көрсетілген өзгерістер енгізілген жағдайда, сондай-ақ кестенің 2-тармағының "д" тармақшасында көрсетілген қайталанған және гибриді дәрілік препараттар үшін валидацияланған модельдерді пайдалана отырып, салыстыру препаратымен терапевтік баламалылығын растау қажет.

Дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі тұрғысынан елеулі деп бағаланбайтын шамалы өзгерістермен шектелген жағдайларда эксперименттік деректерді ұсынбауға жол беріледі, деректердің жоқтығын тіркеу дерекнамасының 2-модулінің 2.5-бөлімінде (және, егер қолданылса, 2.4-бөлімінде) негіздеу қажет. Егер өтініш беруші қандай да бір негіздемелер ұсынбаса, клиникалық зерттеулер жүргізу қажет.

3 Кестеде көрсетілген мәлімдемелер санаттары арасындағы нақты аражігін ажырату кейбір жағдайларда қиын. Жергілікті әсер ететін дерматологиялық препараттарға қатысты қосымша заттарды қосу (мысалы, әсер етуші заттың енуін күшейткіш үшін) кестенің

3-тармағының "б" тармақшасы қолданылады және кеңейтілген зерттеулер жүргізу талап етіледі (кестенің 2-тармағының "г" тармақшасының шеңберіндегі өзгерістер үшін).

Кестеде сипатталған барлық өзгерістерге қатысты тіркеу деректерінің тиісті бөлімдерінде зерттеу бағдарламасын таңдауды талдау немесе олардың болмауының жеткілікті негіздемесі болуға тиіс.

## **II. Бұрын жергілікті қолданылмаған, белгілі әсер ету заты бар жергілікті препараттарды тіркеуге өтініш**

8. Дәрілік препаратқа байланысты тіркеу дерекнамасының 5-модулін қалыптастыру үшін не толық тіркеу деректерін ұсыну не көрсетілген тіркеу деректерінің модулінде тиісті байланыстырушы зерттеулердің деректерін ұсыну талап етіледі. Байланыстырушы зерттеулердің нәтижелері белсенді ингредиент басқа енгізу жолдарымен дәрілік препараттардың құрамында тіркелген жағдайларда пайдаланылуы мүмкін. Клиникалық әзірлеменің толық бағдарламасын жүзеге асырудың орнына байланыстырушы зерттеулерді қолдану мүмкіндігін негіздеу қажет.

## **III. Қысқартылған дерекнаманы ұсына отырып тіркеуге арналған өтініш 1. Тіркеуге арналған өтініш түрінің негіздемесі**

9. Жергілікті әсері бар препараттар үшін дәрілік препараттың (репродукцияланған немесе гибридті) терапевтік тұрғыдан салыстыру препаратына баламалы екенін растау қажет.

10. Терапевтік эквиваленттілікті растау үшін, әсіресе жергілікті әсер ететін дерматологиялық препараттар үшін (Қағидаларға № 1 қосымшасының Х бөлімінде көрсетілген дәрілік препараттарды қоспағанда) клиникалық зерттеулер жүргізу қажет. Өтініш беруші Қағидаларға № 13 қосымшада көрсетілген зерттеу модельдерін пайдалануға немесе зерттеудің балама модельдерін әзірлеуге құқылы. Осы мақсатта жағдайға байланысты мыналарды жүргізуге рұқсат етіледі:

адамның қатысуымен фармакодинамикалық зерттеулер;  
адамның қатысуымен жергілікті биожетімділікті зерттеу;  
жануарларды зерттеу (егер қолданылса);  
in vitro зерттеулер (егер қолданылса).

Аталған зерттеулердің барлық үлгілері (әдістемелері) валидациялануы тиіс. Сонымен қатар, тиісті әдістерді қолдана отырып, зерттелетін жергілікті препараттардың қауіпсіздігі мен жергілікті төзімділігі мәселелерін зерттеу қажет.

11. Зерттеулердің баламалы модельдерін әзірлеу кезінде фармацевтикалық препараттарға қойылатын техникалық талаптарды медициналық қолдану үшін сол немесе ұқсас әсер етуші заттар мен жергілікті әсер ететін препараттардың дәрілік нысандары үшін үйлестіру жөніндегі халықаралық кеңеске мүше мемлекеттердің препаратқа тән нұсқауларында келтірілген модельдерді пайдалануға жол беріледі. Баламалы модельдерді, қолданылған препаратқа тән нұсқауларды, сондай-ақ зерттелетін жергілікті әсер ететін препараттардың қауіпсіздігі мен жергілікті тасымалдануы жөніндегі деректерді әзірлеу тіркеу дерекнамасының 2-модулінің 2.5-бөлімінде негізделуі қажет.

## **2. Жергілікті әсері бар препараттардың тиімділігі (эквиваленттілігі) туралы деректерді ұсыну Клиникалық зерттеулер**

12. Эквиваленттік шекаралардың жарамдылық өлшемшарттары алдын ала анықталуы керек, зерттеуге қажетті пациенттердің саны тиісті статистикалық тәсілдерді қолдана отырып, зерттеу басталғанға дейін клиникалық зерттеу хаттамасында бағалануы керек. Салыстыру препаратына қатысты зерттелетін жергілікті препарат үшін эквиваленттік шекараларды таңдау белсенді ингредиентке және қолданылатын эквиваленттік бағалау параметрлеріне байланысты және өтініш беруші негіздеуге тиіс. Жүргізілген зерттеу туралы есепте стандартты эквиваленттік шекараларды көрсету де зерттелетін жергілікті препараттардың осы тобы үшін негіздемені талап етеді.

13. Терапевтік эквиваленттілікті тек зерттелетін жергілікті препараттар мен плацебо әсеріндегі айырмашылықтар фактісі негізінде растау жеткіліксіз. Плацебоға күтілетін жауапқа және теріс бақылау тобының қажеттілігіне байланысты плацебо әсерін, зерттелетін жергілікті препаратты және салыстыру препаратын салыстыруға мүмкіндік беретін 3 еріктілер тобына зерттеу жүргізу қажет. Еріктілердің 2 тобы үшін зерттеулер жүргізуге, егер бұл қолданылатын биостатистикалық талдау қағидаттарымен негізделген болса, жол беріледі. Зерттеу дизайнын таңдауды өтініш беруші клиникалық зерттеу хаттамасында және зерттеу нәтижелері туралы есепте де негіздеуге тиіс.

### **Эквиваленттілікті дәлелдеудің басқа модельдері**

14. Егер клиникалық зерттеулердің орнына эквиваленттілікті дәлелдеудің басқа моделі таңдалса, онда терапевтік эквиваленттілікті растау үшін модельдің өзектілігін көрсету және негіздеу қажет (модель валидациялануы тиіс), оның ішінде тіркеу кезінде көрсетілген дәрілік препаратты қолдану режимі мен тәсіліне қатысты оның қолданылуын растау қажет. Клиникалық зерттеулерге балама әзірленген модельдердің көпшілігі үшін валидация жоқ.

15. Жергілікті әсер ететін дәрілік препараттар үшін фармакокинетикалық биоэквиваленттілік барлық жағдайларда терапевтік эквиваленттілікті растаудың оңтайлы әдісі болып табылмайды (ерекшеліктер қатарына Қағидаларға № 9 қосымшасында көрсетілгендер жатады), өйткені плазмалық концентрациялар жергілікті тиімділікті бағалау үшін көрсеткіштер болып табылмайды, алайда дәрілік препараттың қауіпсіздігін бағалау үшін фармакокинетикалық биоэквиваленттілік туралы деректерді пайдалануға жол беріледі.

### **3. Жергілікті әсері бар препараттардың қауіпсіздігі туралы деректерді ұсыну**

16. Жергілікті әсер ететін препараттардың қауіпсіздігі мен жергілікті төзімділігін белсенді заттың қасиеттері және белгілі қосалқы компоненттерді таңдау туралы ақпарат беру арқылы негіздеуге жол беріледі. Кейбір жағдайларда жануарларға тұтас өнім (белсенді зат пен барлық қосалқы заттардың қоспасы) ретінде дәрілік препаратқа қосымша зерттеулер жүргізу, сондай-ақ адамның қатысуымен қосымша зерттеулер жүргізу талап етіледі.

17. Егер өтініш беруші жергілікті әсер ететін зерттелетін препаратта жүйелік қан ағымына және (немесе) фармакологиялық әсер ету орнына жететін белсенді заттың мөлшері салыстыруға қарағанда жоғары деген болжамнан туындаса және бұл болжам расталса, тіркеу дерекнамасында адамның қатысуымен жүргізілген зерттеулер шеңберінде жергілікті әсер ететін препараттың тиісті токсикологиялық деректері мен қауіпсіздігі туралы алынған деректер ұсынылуы тиіс. Өтініш берушінің мұндай деректерді беруден бас тартуы тіркеу дерекнамасының 2-модулінің 2.5-бөлімінде (және егер қолданылса, 2.4-бөлімінде) негізделуге тиіс.

18. Егер жергілікті әсер ететін препараттардың құрамында алғаш рет қолданылатын қосалқы заттар пайдаланылса, осы қосалқы заттың шынымен белсенді емес және қауіпсіз екенін, сондай-ақ осы қосалқы заттың дәрілік препараттың белсенді ингредиентімен өзара әрекеттесуінің жағымсыз сипаты жоқ екенін растау үшін адамның қатысуымен жүргізілген зерттеулер шеңберінде алынған тиісті токсикологиялық, фармакологиялық деректерді және осы препараттардың қауіпсіздігі туралы деректерді ұсыну қажет.

19. Зерттеу бағдарламасын және жергілікті әсер ететін препараттардың қауіпсіздігі туралы деректерді тіркеу дерекнамасының 2-модулінің



2.5-бөлімінде (және егер қолданылса, 2.4-бөлімінде) қарау, сондай-ақ ұсынылатын деректерді таңдауды немесе осы деректерді ұсынудан бас тартуды негіздеу қажет. Жаңа дәрілік препараттың қауіпін бағалау кезінде патологиялық процестің өзі жергілікті әсер ететін препараттың белсенді затының сіңуіне немесе оның жүйелік қан ағымына енуіне әсер етуі мүмкін екенін ескеру қажет, бұл ретте адамның қатысуымен алынған қауіпсіздік туралы мәліметтерді ұсыну талап етіледі.

#### **4. Тіркеу дерекнамасында ұсынылатын жергілікті әсері бар препарат туралы басқа мәліметтер**

20. Егер жаңа құрамы бар жергілікті препаратқа қатысты жаңа қасиеттер тіркеу кезінде мәлімделсе, оларды тіркеу дерекнамасында негіздеу қажет.

#### **IV. Жергілікті әсері бар препараттардың тіркеу дерекнамасында II типті маңызды өзгерістер енгізу туралы өтініш**

21. Қысқартылған дерекнаманы (тіркеуді кеңейтуді талап етпейтін өзгеріс) ұсыну мүмкіндігімен тіркеуге жаңа өтініш беруді талап етпейтін, бірақ II типтегі елеулі өзгеріс ретінде қарастырылуы мүмкін дәрілік препараттың (өндірістік рецептураның, құрамның, өндіріс тәсілінің немесе дәрілік нысанды модификациялаудың) сипаттамалары өзгерген жағдайда, препараттың жергілікті төзімділігін қоса алғанда (қажет болған жағдайда) оның терапевтік эквиваленттілігін бағалау нәтижелерін ұсыну қажет. Егер өтініш беруші өзгеше негіздемесе, осы Талаптардың III бөлімінде көрсетілген деректерді ұсыну талап етіледі. Өзгерістерді аз ғана өзгерістер ретінде сыныптаған жағдайда бұл деректерді ұсыну талап етілмейді. Өзгерістердің маңыздылығын тіркеу деректерінің 2-модулінің 2.5-бөлімінде (және егер қолданылса, 2.4-бөлімінде) негіздеу қажет.

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

#### **Асқазан-ішек жолында жергілікті әсері бар дәрілік нысандардағы дәрілік препараттардың емдік эквиваленттілігін растау үшін зерттеулер жүргізуге қойылатын Талаптар I. Жалпы ережелер**

1. Осы Талаптар асқазан-ішек жолының белгілі бір учаскесінде (ауыз қуысынан тік ішекке дейін) жергілікті әсер ететін және кез келген жүйелік әрекет жағымсыз реакция ретінде қаралатын дәрілік нысандардағы дәрілік препараттарға (бұдан әрі – жергілікті әсер ететін препараттар) қатысты қолданылады.

2. Осы Талаптар жергілікті әсері бар препараттардың емдік эквиваленттілігін растау үшін қажетті *in vivo* биоэквиваленттік зерттеулерді және *in vitro* эквиваленттік зерттеулерді жүргізу ерекшеліктерін айқындайды, сондай-ақ сақталуы кезінде өзіндік клиникалық деректерді ұсыну талап етілмейтін шарттарды қамтиды.

3. Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына (бұдан әрі – Қағидалар) № 1 қосымшаға сәйкес дәрілік препараттардың осы тобы үшін биоэквиваленттілікке клиникалық зерттеулер жүргізу қажет, алайда эквиваленттіліктің дәлелі үшін зерттеулердің дайын эксперименттік модельдерін пайдалануға немесе әзірлеуге де жол беріледі. Жағдайға байланысты фармакодинамикалық зерттеулерді, адамның қатысуымен жергілікті қол жетімділікті зерттеуді және егер негізделген болса, тиісті әдістемелер немесе зерттеу модельдері жеткілікті сенімді болған жағдайда (әдістемені немесе модельді тексеру нәтижелеріне сүйене отырып) жануарларды зерттеуді немесе *in vitro* зерттеулерді қарастыруға болады.

4. Клиникалық зерттеулердегі клиникалық және фармакодинамикалық соңғы нүктелермен салыстырғанда баламалы модельдерді қолдану (*in vitro* және *in vivo* әдістерін қоса алғанда) құрамында бірдей белсенді заттар бар препараттар арасындағы айырмашылықтарды анықтауға қатысты жоғары сезімталдықты қамтамасыз ете алады. Осы балама модельдердің кейбірін жеке немесе біріктірілген қолдану тәжірибесі белсенді заттардың жергілікті концентрациясын тікелей немесе жанама түрде салыстыруға болатындығын көрсетеді.

5. Жергілікті әсері бар препараттардың терапевтік эквиваленттілігін баламалы модельдерді пайдалана отырып, егер бұл модельдер зерттелетін препараттың *in vivo* компоненттерінің шығарылуын және жергілікті қолжетімділігін дұрыс көрсету қабілетін растаған жағдайда, дәлелдеуге рұқсат етіледі. Қолданыстағы заттардың шығарылуы мен жергілікті қол жетімділігінің ұқсастығы жергілікті әсері бар препараттарға ұқсас клиникалық реакцияны анықтайтын негізгі фактор болып табылады. *In vitro* немесе фармакокинетикалық зерттеулер осы факторларды бағалауға мүмкіндік беретін жағдайларда, клиникалық зерттеулерді жүргізбеуге рұқсат етіледі.

6. Эквиваленттілікті растау үшін жүргізілуі қажет зерттеу түрі дәрілік препараттың сипаттамаларын, оның әсер ету механизмін, аурудың патогенезін, кез келген *in vitro* немесе *in vivo* зерттеулердің жарамдылығын, қосалқы заттардың әсерін және белсенді затты жеткізу жүйелеріндегі айырмашылықтарды мұқият талдау негізінде айқындалады. Клиникалық зерттеулердің болмауын негіздеу қажет.

## **II. Қолданылу саласы**

7. Осы Талаптарда *in vitro* эквиваленттік зерттеулерді және *in vivo* биоэквиваленттік фармакокинетикалық зерттеулерді таңдаудың сипаттамасы құрамында бірдей белсенді

зат бар, дереу немесе модификацияланған шығарылатын жергілікті әсер ететін препараттардың емдік эквиваленттілігін растау үшін қолайлы модельдер ретінде келтіріледі. Зерттеулерді таңдауды

*in vivo* босатылуына және препараттың белсенді затының жергілікті қолжетімділігіне әсер ететін барлық маңызды сипаттамаларды ескере отырып, тіркеу дерекнамасында негіздеу қажет.

8. Фармакодинамикалық зерттеулер мен терапевтік эквиваленттіліктің клиникалық зерттеулерінің дизайны жергілікті әсері бар препараттар қолданылатын аурулардың ерекшеліктеріне байланысты. Дәрілік препараттардың жекелеген топтары мен сұрыптарын зерттеуді жоспарлау және жүргізу кезінде дәрілік препараттарға зерттеулер жүргізуді регламенттейтін Еуразиялық экономикалық одақ органдары актілерінің ережелерін ескеру қажет.

9. Осы талаптар құрамында химиялық синтез жолымен алынған төмен молекулалы қосылыстар болып табылатын әсер етуші заттар бар дәрілік препараттарға қатысты қолданылады, Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 89 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларында белгіленген.

10. Осы талаптар дәрілік препараттардың мынадай түрлерін тіркеуге өтініштерді ресімдеу кезінде қолданылады:

түпнұсқа дәрілік препараттар (Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына (бұдан әрі – Тіркеу және сараптау қағидалары) № 1 қосымшаның I бөліміне сәйкес толық өтініштер));

шығарылған дәрілік препараттар (Тіркеу және сараптау қағидаларына № 1 қосымшаның II бөлімінің 6-кіші бөліміне сәйкес);

гибридті дәрілік препараттар (Тіркеу және сараптау қағидаларына № 1 қосымшаның II бөлімінің 7-кіші бөліміне және № 11 қосымшаға сәйкес);

жақсы зерделенген медициналық қолданыстағы дәрілік препараттар (Тіркеу және сараптау қағидаларына № 1 қосымшаның II бөлімінің 8-кіші бөліміне және № 11 қосымшаға сәйкес);

аралас дәрілік препараттар (дозалардың тіркелген комбинациясы) (Тіркеу және сараптау қағидаларына № 1 қосымшаның II бөлімінің 9-кіші бөліміне және № 1 қосымшаға сәйкес).

Осы Талаптардың ережелері тіркеу шарттары өзгерген кезде де қолданылады (Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаға сәйкес).

11. Жергілікті әсері бар зерттелетін препараттар Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практикасы қағидаларына сәйкес тіркеу дерекнамасының құрамында тиісті құжаттарды ұсына отырып жүргізілуге тиіс.

12. Өтініш беруші Тіркеу және сараптау қағидаларының 26-тармағына сәйкес Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарына (сараптау ұйымдарына), оның ішінде тар терапевтік индексі бар дәрілік препараттарды зерттеу бағдарламалары мен түрлеріне қатысты ғылыми немесе тіркеу алдындағы консультация алуға құқылы.

### III. Жергілікті әсері бар препараттардың түрлері

13. Жергілікті әсері бар препараттар мынадай санаттарға бөлінеді:

а) әсер ету орны бойынша:

ауыз қуысында және (немесе) көмей мен жұтқыншақта жергілікті әсер ететін препараттар (мысалы, жергілікті анестетиктер, жергілікті әсер ететін анальгетиктер);

өңеш пен асқазанда жергілікті әсер ететін дәрілер (мысалы, антацидтер);

жіңішке ішектің проксимальды немесе дистальды бөліктерінде, тоқ ішекте немесе тік ішекте жергілікті әсер ететін препараттар (мысалы, қабынуға қарсы немесе спазмолитикалық препараттар);

б) әрекеттің молекулалық нысанасының орналасуы бойынша:

жасушаішілік нысанаға жергілікті әсер ететін препараттар;

асқазан-ішек жолдарының люменіне немесе асқазан-ішек жолдарының шырышты қабығының жасуша мембранасының бетіне әсер ететін препараттар;

жасушаішілік және жасушадан тыс орналасқан молекулалық нысандардың бірнеше түріне жергілікті әсер ететін препараттар;

в) әсер ету механизмі бойынша:

асқазан-ішек жолдарының люменіндегі нысандармен байланысатын ас қорыту шырындарындағы немесе асқазан-ішек ортасындағы хелат қосылыстары (мысалы, фосфат немесе өт);

асқазан-ішек жолына эндогендік қосылыстарды (мысалы, өт қышқылдары) жеткізетін алмастыру терапиясының препараттары;

асқазан-ішек жолындағы физикалық-химиялық жағдайларды өзгертетін дәрілер (мысалы, антацидтер);

физикалық әсер ететін препараттар (мысалы, осмостық іш жүргізетін дәрілер және көлемді түзетін іш жүргізетін дәрілер);

ішектің шырышты қабығындағы жасушалардағы рецепторлармен немесе нысандармен байланысатын дәрілер (мысалы, кортикостероидтар, 5-аминосалицил қышқылы);

г) биофармацевтикалық және фармакокинетикалық қасиеттері бойынша:

сіңірілетін препараттар;

сіңірілмейтін препараттар;

д) дәрілік нысан бойынша:

дереу босатылатын дәрілік түрдегі препараттар;

ерітінді түріндегі препараттар;  
ерітінді болып табылмайтын сұйық дәрілік түрдегі препараттар;  
модификацияланған босатылатын дәрілік түрдегі препараттар;  
е) дәрілік нысандағы әсер етуші заттың жай-күйі бойынша:  
әсер ететін зат сұйық дәрілік түрінде ериді (мысалы, ерітінді, эликсир);  
әсер ететін зат сұйық немесе жұмсақ дәрілік түрінде ерімейді (мысалы, гель немесе суспензия);  
әсер ететін зат қатты дәрілік түрінде ериді (мысалы, пастилка);  
әсер ететін зат қатты дәрілік түрінде ерімейді (мысалы, таблетка).

#### **IV. Эквиваленттілікті растауға қойылатын жалпы талаптар жергілікті препараттар**

14. Жергілікті әсері бар препараттардың эквиваленттілігін жалпы бағалау қысқартылған құжаттаманы ұсына отырып, тіркеуге арналған өтінішті қарау кезінде тіркеу дерекнамасын сараптау шеңберінде не бұрын тіркелген дәрілік препаратқа өзгерістер енгізу туралы өтінішті қарау кезінде тіркеу дерекнамасын сараптау шеңберінде жүргізіледі. Бұл жағдайларда терапевтік эквиваленттілік жергілікті әсері бар препараттардың қауіпсіздігі мен тиімділігі бойынша эквиваленттіліктің болуын болжайды. Терапевтік эквиваленттілікті растау үшін клиникалық соңғы нүктелермен клиникалық зерттеулер жүргізу қажет, алайда *in vivo* енуін, босатылуын және еруін бағалау қажеттілігін ескере отырып, нақты негіздемесі мен тиісті сипаттамалары болған жағдайда балама тәсілдерді қолдануға болады. *In vitro* зерттеулер немесе модель (модельдер) эквиваленттілікті растайтын дәрілік форманың ерекше сипаттамаларын бағалауы керек. Таңдалған зерттеу әдісінің (әдістерінің) немесе моделінің (модельдерінің) жан-жақты және нақты негіздемесін ұсыну қажет. Зерттеу нәтижелері сенімді, қайталанатын және әдіс мәлімделген мақсаттарға сезімтал және ерекше болуы тиіс.

15. Клиникалық және фармакодинамикалық соңғы нүктелердің модельдеріне балама модельдерде зерттеу нәтижелерін ұсынған кезде өтініш беруші модель белсенді заттың *in vivo* шығарылуын және оның әсер ету орындарында қолжетімділігін дұрыс көрсететіні туралы құжаттық дәлелдерді ұсынуы қажет. Ол үшін өтініш беруші өзінің эксперименттік немесе ғылыми медициналық деректерін пайдалана отырып, клиникалық және (немесе) фармакодинамикалық соңғы нүктелер модельдерімен салыстырғанда дәрілік препараттар арасындағы айырмашылықтарды анықтау үшін терапевтік әсерге қатысты модельдің өзектілігінің негіздемесін және модельдің сезімталдығынан кем емес ұсынуы қажет.

16. Түпнұсқалы (референттік) дәрілік препараттың (бұдан әрі – салыстыру препараты) әртүрлі дозаларын енгізу кезінде (мысалы, ғылыми медициналық деректер немесе пилоттық зерттеу деректері арқылы) фармакокинетикалық соңғы нүктелердің немесе *in vitro* әдістерінің сезімталдығын анықтау қажет.

17. Жергілікті әсері бар препараттардың эквиваленттілігін растау үшін мынадай деректерді таңдау артықшылығының жоғарылау ретімен пайдалану қажет:

а) тек фармацевтикалық сапа туралы деректер;

б) фармацевтикалық сапа туралы деректер және *in vitro* моделінде алынған деректер ;

в) фармацевтикалық сапа туралы деректер және *in vivo* фармакинетикалық деректері;

г) фармацевтикалық сапа туралы деректер және *in vitro* үлгісінде алынған деректер және *in vivo* фармакокинетикалық деректері.

18. Таңдалған тәсіл пациенттер үшін *in vivo* дәрілік препараттың іс-әрекетін іске асыру ерекшеліктерін көрсететін барлық маңызды параметрлерді бағалай отырып, егжей-тегжейлі негіздеуге жатады. Көрсетілген балама әдістерді қолдану үшін енгізу әдісінен басқа, дәрілік препараттың сапасы (мысалы, сыни көрсеткіштер бойынша бағаланатын) деректердің міндетті құрамдас бөлігі болып табылатынын ескеру қажет. Мысалы, *in vivo* фармакокинетикалық биоэквиваленттілігін растау туралы талапты, егер зерттелетін дәрілік препарат пен салыстыру препараты ерітінділер болып табылса және салыстырмалы сапалық сипаттамалары және ұқсас сапалық және сандық құрамы бар енгізу жолы бірдей болса, қолданбауға жол беріледі.

19. Жүйелік қауіпсіздікті бағалау үшін, егер препараттар арасындағы орташа айырмашылықтар кезінде елеулі жағымсыз әсердің күрт өсу қаупі болса, фармакодинамикалық тәсіл арқылы терапевтік эквиваленттілік дәлелденген болса да, сіңіру дәрежесі туралы мәліметтер ұсынылуы тиіс.

20. Өтініш берушінің тіркеу дерекнамасында арнайы негізделген жекелеген жағдайларда фармакокинетикалық биоэквиваленттіліктің клиникалық зерттеулерінің нәтижелері зерттелетін дәрілік препараттардың емдік эквиваленттілігін растайды (мысалы, олардың әсер ету орнында басым сіңірілетін дәрілік препараттар үшін). Мұндай жағдайларда биоэквиваленттілікті растаудың әдеттегі өлшемдерін қолдануға жол беріледі.

21. Зерттелетін дәрілік заттардың жергілікті қауіпсіздігі мен төзімділігін зерттеу қажет. Зерттелетін дәрілік препараттардың құрамында салыстыру препараттарындағыдай мөлшерде және сол қосалқы заттарды қолдану қажет. Қосалқы заттарда айырмашылықтар болған кезде (белгілі де, белгісіз де) төзімділікке қатысты қосымша салыстырмалы зерттеулер жүргізген жөн.

22. Осы Талаптарда көзделген *in vitro* модельдерінің тізбесі толық болып табылмайды, сондықтан егер оларды қолдануды өтініш беруші *in vivo* дәрілік препараттың енуі, босатылуы және еруі үшін маңызды фармакологиялық әсерінің барлық ерекшеліктерін ескере отырып, тіркеу дерекнамасында негіздесе, басқа модельдерді қолдануға жол беріледі.

23. Дәрілік препараттың *in vivo* ыдырауын бағалау және оны асқазан-ішек жолдары бойынша тарату үшін гамма-сцинтиграфия әдістерін және басқа да бейнелеу әдістерін қолдануға рұқсат етіледі. Егер дәрілік препараттың *in vivo* еріту сатысы болмаса, мұндай әдістерді қолдануға рұқсат етіледі. Визуализациялау әдістерін зерттелетін қосылыстың асқазан-ішек жолында таралуын сипаттау және препараттың асқазан-ішек жолында белгілі бір локализациясында жүйелік экспозициямен (қисық астындағы ішінара аймақтарды бағалау арқылы) байланыстыру үшін үлгілерді фармакокинетикалық бағалаумен бірге қолдану қажет.

#### **V. Эквиваленттілікті растау бойынша арнайы талаптар жергілікті әсер ететін препараттардың жекелеген топтары 1. Ауыз қуысында және (немесе) көмей мен жұтқыншақта жергілікті әсер ететін дәрілік препараттар**

24. Ауыз қуысында және (немесе) көмей мен жұтқыншақта дәрілік препараттардың жергілікті әсері үшін әртүрлі дәрілік нысандар (мысалы, ерітінділер, суспензиялар, эликсирлер, ұнтақтар, таблеткалар, пастилкалар, гельдер, ұрт спрейлері және т.б.) қолданылады. Мұндай дәрілік препараттар үшін 1-суретте келтірілген шешімдер қабылдау схемасы, сондай-ақ осы бөлімде көрсетілген баламалылықты растау қағидаттары және осы Талаптардың IV бөлімінің ережелері қолданылады.

#### **Ерітінді түріндегі дәрілік препарат**

25. Егер зерттелетін дәрілік препарат ерітінді болып табылса немесе енгізу сәтіне тікелей ерітінді нысанына аударылса және құрамында ерітінді түріндегі салыстыру препаратымен бірдей концентрациядағы белсенді зат болса, биоэквивалентті тиімділік пен қауіпсіздікті негіздейтін зерттеулерді жүргізбеуге жол беріледі. Алайда, қосалқы заттардың құрамын егжей-тегжейлі талдау қажеттілігін ескеру қажет, өйткені қосалқы заттар препараттың асқазан-ішек жолдарының жоғарғы бөлігінде ұсталатын уақытына әсер етуі мүмкін (мысалы, дәмдік тартымдылық, ерітіндінің беттік керілуі, оның тұтқырлығы және т.б.), *in vivo* ерігіштігі (мысалы, еріткіштер) немесе белсенді заттың *in vivo* тұрақтылығы. Қосалқы заттарда айырмашылықтар болған кезде, егер мұндай қосалқы заттардың сапалық және (немесе) сандық құрамындағы айырмашылықтарды Қағидаларға № 1 және 4 қосымшалардың талаптарын ескере отырып, басқа деректердің көмегімен толық негіздеу мүмкін болмаса, эквиваленттік зерттеу жүргізу қажет.

26. Зерттелетін дәрілік препарат шұғыл босатылатын өзге де ауызша дәрілік түрге баламалы ретінде тіркелуге мәлімделетін ауызша ерітінді болып табылатын жағдайларда терапевтік эквиваленттілікке зерттеу жүргізу қажет.

#### **Ерітінді болып табылмайтын нысандағы дәрілік препарат**

27. Егер зерттелетін препарат ерітінді болмаса (мысалы, қатты дәрілік түрі),  $C_{\max}$  және AUC фармакокинетикалық параметрлеріне негізделген әсер ету орнында баламалы жергілікті қолжетімділікті растауды "сілекейдегі концентрация – уақыт" тәуелділік қисығы үшін емдік эквиваленттіліктің суррогат көрсеткіші ретінде қарастыруға болады. Бұл жағдайда жергілікті қол жетімділікті зерттеу мүмкін, өйткені әрекет ету орнында тікелей үлгілерді (сілекей алу) алуға болады. Осыған байланысты сілекей үлгілерін алумен *in vivo* қолжетімділігін салыстырмалы зерттеу нәтижелердің айқын өзгергіштігіне карамастан таңдау болып табылады. Биоэквиваленттілікті бағалаудың стандартты әдістеріне сәйкес  $C_{\max}$ , AUC фармакокинетикалық параметрлерін және  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) қол жеткізу уақытын салыстыру қажет. Егер әр параметр үшін геометриялық орташа коэффициенттің 90% сенімділік аралығы 80,00-125,00% шегінде болса, эквиваленттілік туралы қорытынды жасауға болады.

28. Әсер етуші ингредиент жоғары ерігіштікке байланысты дәрілік түрден суспензия түрінде емес, ерітінді түрінде босатылған жағдайларда, *in vivo* зерттеуде дәрілік нысанда қалатын зат мөлшерінің белгілі бір уақыт нүктелеріне өлшеу арқылы жергілікті қолжетімділікті немесе босатылған мөлшерді жанама түрде бағалауға болады. Сонымен қатар, белсенді зат дәрілік формада біртекті дисперсті екендігі дәлелденген жағдайларда, дәрілік формада қалған мөлшерді массасы бойынша бағалауға болады. Эквиваленттілік туралы қорытынды Қағидаларға № 5 қосымшаға сәйкес *in vitro* еріту сынақтары үшін қолданылатын принциптерге сәйкес жасалуы мүмкін. Еріту профильдерінің ұқсастығын  $f_2 \geq 50$  ұқсастық факторының мәні кезінде  $\pm 10\%$  жарамдылық диапазонына негізделген бағалау қажет.

29. Әсер ету орнындағы жергілікті концентрация (мысалы, сілекейдегі концентрация) тікелей өлшенбеген жағдайларда, қосалқы заттардың айырмашылықтары жергілікті ұстау уақытына әсер етпейтініне көз жеткізу үшін көмекші заттардың құрамын сыни тұрғыдан талдау қажет (мысалы, дәмдік тартымдылық, беттік керілу, тұтқырлық және т.б.), *in vivo* ерігіштігі (мысалы, қоса еріткіштердің әсері) және (немесе) *in vivo* әсер етуші затының тұрақтылығы.

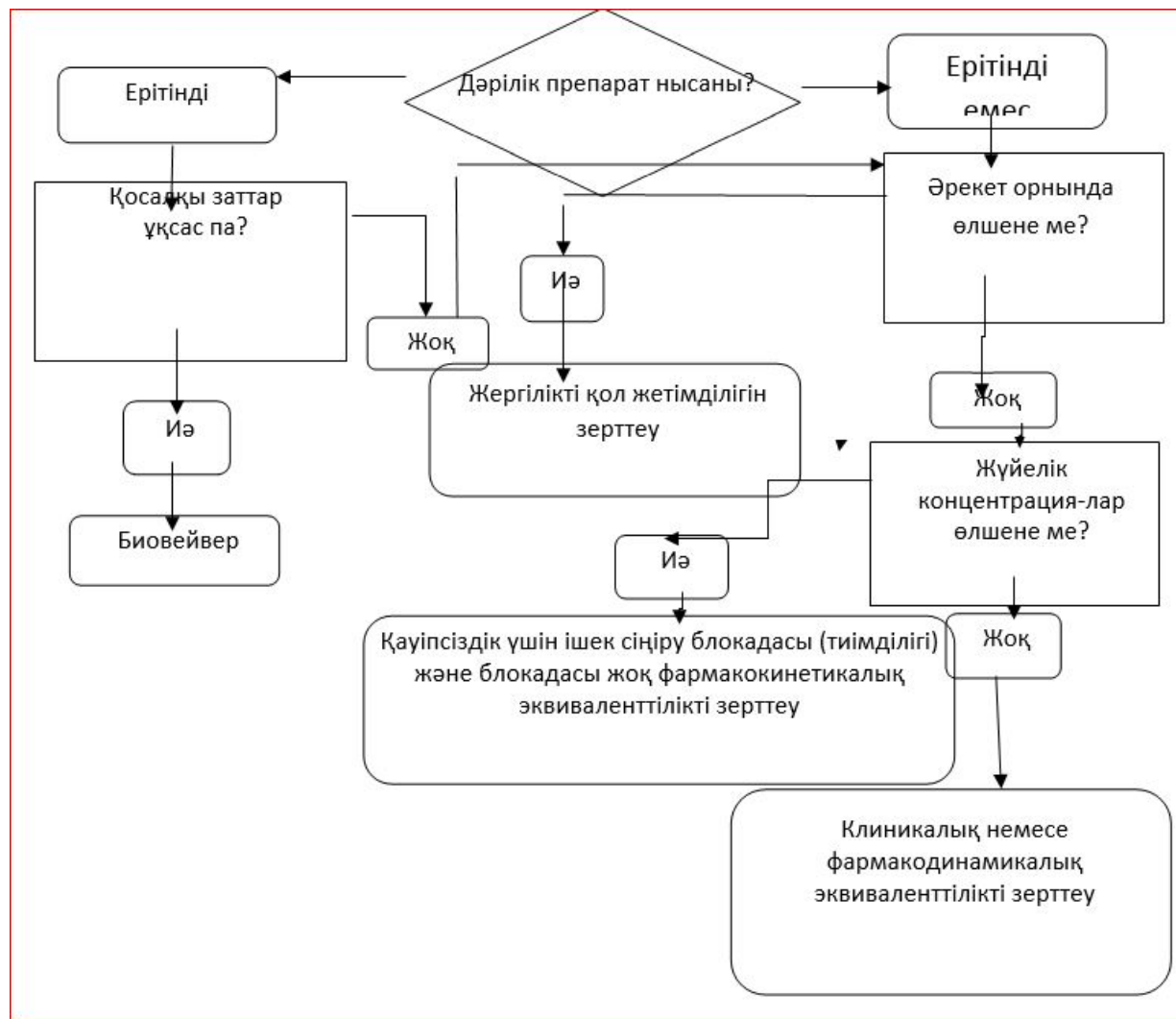
30. Көптеген жағдайларда плазмалық концентрацияларды терапевтік эквиваленттіліктің суррогат көрсеткіші ретінде тікелей қолдану мүмкін емес, өйткені бұл жағдайларда ас қорыту жолдарының жоғарғы бөлігіндегі (мысалы, ауыз қуысында) әсер ету орындарында жергілікті сіңіруден кейін алынған плазмалық концентрацияларды және асқазан-ішек жолдарының басқа бөліктерінде (мысалы, ішекте) сіңуіне байланысты концентрацияларды ажырату қажет). Егер асқазан-ішек жолдарының басқа бөліктеріндегі адсорбцияны қоспағанда (мысалы, белсендірілген көмірді қолдану арқылы) бағалауды қамтамасыз ету мүмкін болса, плазмалық концентрацияларды әсер ету орындарындағы концентрация ретінде қарастыруға



болады. Сонымен қатар, белсендірілген көмірдің әсер ету орындарынан сіңіру арқылы қол жеткізілетін жүйелік концентрациялармен салыстырғанда ішектен сіңіруді шамалы концентрацияға дейін блоктай алатынына көз жеткізу керек.

Мұндай жағдайларда жүйелік қауіпсіздікті бағалау үшін асқазан-ішек сіңіру блокадасы жоқ биоэквиваленттілікті зерттеу қажет.

31. *In vitro* салыстырмалы ерітудің стандартты әдістемесі ауыз қуысында және (немесе) көмей мен жұтқыншақта дәрілік препараттың *in vivo* еруін бағалау үшін көрсеткіш болып саналмайды.



1-сурет. Ауыз қуысында және (немесе) көмей мен жұтқыншақта жергілікті әсер ететін дәрілік препараттарға қатысты шешім қабылдау схемасы

32. *In vitro* салыстырмалы ерітудің стандартты әдістемесі ауыз қуысында және (немесе) көмей мен жұтқыншақта дәрілік препараттың *in vivo* еруін бағалау үшін көрсеткішті болып саналмайды.

## **2. Өңеште немесе асқазанда жергілікті әсер ететін дәрілер Ерітінді түріндегі дәрілік препарат**

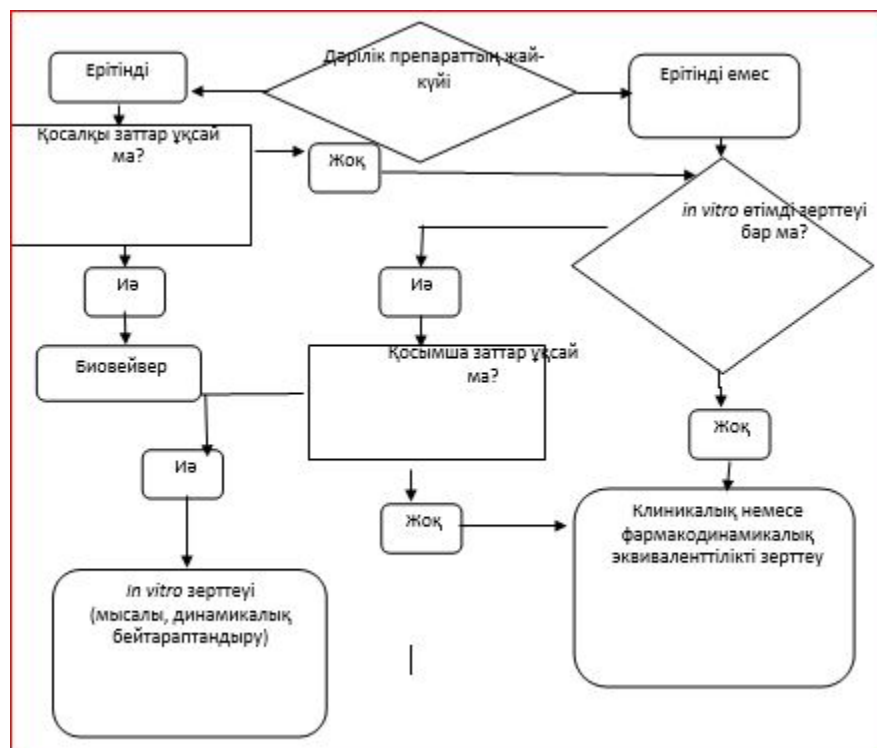
33. Дәрілік препараттардың осы тобы үшін осы Талаптардың 24 – 31-тармақтарында жазылғандарға ұқсас талаптар қолданылады. Асқазанның босатылуына (асқазанда жұмыс істейтін дәрі-дәрмектер үшін) немесе өңеште ұстау уақытына (мысалы, тұтқырлық, беттік керілу) әсер ететін көмекші заттардың мөлшері мен түріне ерекше назар аудару керек және т.б.), сіңіру (мысалы, РН), *in vivo* ерігіштігі (мысалы, еріткіштердің болуы) немесе әсер ететін заттың *in vivo* тұрақтылығы (мысалы, РН). Осындай дәрілік препараттар мен ерітінді болып табылмайтын дәрілік нысандағы дәрілік препараттарға қатысты 2-суретте келтірілген шешімдер схемасы, сондай-ақ Қағидаларға № 1 және 4-қосымшалардың талаптары және биофармацевтикалық жіктеу жүйесі бойынша әрекет етуші заттың сыныптамасы қолданылады.

### **Ерітінді болып табылмайтын нысандағы дәрілік препарат**

34. Антацидті препараттар үшін динамикалық және статикалық бейтараптандыру зерттеулеріне негізделген *in vitro* әдістер терапевтік эквиваленттілікті растайтын суррогат әдістері болып табылады. Салыстыру препараты мен зерттелетін дәрілік препараттың ұқсастығын растау үшін *in vitro* бірнеше түрлі әдістерді қолдануға рұқсат етіледі. Өтініш беруші таңдалған динамикалық және статикалық бейтараптандыру зерттеулерін *in vitro* бағаланған параметрлермен, әсіресе ұсынылған соңғы нүктелердің клиникалық маңыздылығымен негіздеуі тиіс. *In vitro* эквиваленттілігін бағалаудың стандартты әдістемелерін қолданған кезде стандартты (фармакопоялық) приборларды пайдалану керек, ал *in vitro* эквиваленттілігін бағалаудың жаңа әдістемелерін пайдаланған жағдайда мұндай әдістемелер тиісті түрде валидациялануы тиіс. Егер өтініш беруші тіркеу деректерінде өзгеше негізделмесе, дәрілік препараттардың *in vitro* эквиваленттілігін  $\pm 10\%$  жарамдылық диапазонымен бағалау қажет.

35. Әсер ететін заттың сіңуінің және жүйелік биожетімділігінің айтарлықтай дәрежесі байқалған жағдайларда, егер басқаша негізделмесе, жүйелік қауіпсіздікті бағалау үшін биоэквивалентті зерттеу жүргізу қажет. Жүйелік қауіпсіздікті бағалау үшін биоэквиваленттілікті зерттеу, егер Қағидаларға № 4 қосымшада сипатталған өлшемшарттарға сәйкес биофармацевтикалық жіктеу жүйесіне негізделген биовейвер қолданылса, жүргізілмеуге жол беріледі. Плазмалық концентрацияларды тек асқазанда жергілікті әсер ететін препараттарға қатысты эквивалентті тиімділіктің суррогат көрсеткіші ретінде қолдануға болмайды, өйткені ішекте сіңудің әсер ету дәрежесін оқшаулау мүмкін емес. Гипотетикалық тұрғыдан алғанда, әр түрлі босатылатын және еритін екі дәрілік препарат, нәтижесінде әсер ету нүктесімен әр түрлі байланыс уақыты асқазанда ұстау уақытынан аспайтын болса, ұқсас "концентрация-уақыт" профилін

көрсете алады, өйткені асқазанды босату-сіңіру жылдамдығын шектейтін фактор. Осыған байланысты фармакокинетикалық биоэквиваленттілік бойынша зерттеулер бұл жағдайда терапевтік эквиваленттілікті растаудың әдіснамасы ретінде қарастырылмайды.



**2-сурет. Өңеште немесе асқазанда жергілікті әсер ететін дәрілік препараттарға қатысты шешімдер схемасы 3. Ішекте жергілікті әсер ететін дәрілік препараттар Ерітінді нысандағы дәрілік препарат**

36. Дәрілік препараттардың осы тобы үшін осы Талаптардың 32-34-тармақтарында жазылғандарға ұқсас талаптар қолданылады. Асқазан-ішек транзитіне әсер ететін көмекші заттардың сандық құрамы мен түрін (мысалы, сорбитол, маннитол және т.б.), сіңірілуін (мысалы, тасымалдаушы ақуыздарға әсер ететін беттік белсенді заттар немесе көмекші заттар), *in vivo* ерігіштігін (мысалы, еріткіштердің болуы) және белсенді заттың тұрақтылығын талдау қажет. Мұндай дәрілік препараттар мен дәрілік препараттар үшін ерітінді болып табылмайтын дәрілік нысанда 3-суретте келтірілген шешімдер схемасы қолданылады.

37. Егер жүйелік биожетімділіктің белгілі бір дәрежесі байқалса, зерттелетін препарат пен салыстыру препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігін салыстыру үшін жүйелік экспозицияға негізделген биоэквиваленттік зерттеулерді қолдануға болады.

**Ерітінді болып табылмайтын нысандағы дәрілік препарат**

38. Бүкіл ішек бойында асқазан-ішек ортасының компоненттерімен байланысуға негізделген әсер ету механизмі бар дәрілік препараттарға қатысты (мысалы, колестирамин, колестипол, кальций ацетаты, севеламер), олардың байланыстыру қабілетіне негізделген *in vitro* зерттеулер (мысалы, *in vitro* тепе-теңдік және динамикалық байланыстыру зерттеулері) көмекші заттардың айырмашылығы маңызды емес және рН физиологиялық диапазонындағы ыдырау және еру профильдері ұқсас болған жағдайда тиімділікті бағалаудың қолайлы суррогат өлшемшарттары болып саналады. *In vitro* зерттеулер арқылы көлемді әсер ететін дәрілік заттардың ұқсастығын растау (мысалы, ісіну, тұтқырлық) терапевтік эквиваленттіліктің дәлелі де болып саналады. Егер басқаша негізделмесе, дәрілік препараттардың *in vitro* эквиваленттілігін  $\pm 10\%$  жарамдылық диапазонымен бағалау қажет.

39. Құрамында жақсы еритін белсенді ингредиент бар дереу босатылатын дәрілік препараттар үшін Қағидаларға № 4 қосымшада келтірілген өлшемшарттарды ескере отырып, биофармацевтикалық жіктеу жүйесіне негізделген биовейвер мүмкін. Сонымен қатар, Жүйелік биожетімділігі жоқ дәрілерге қатысты (мысалы, биофармацевтикалық жіктеу жүйесі бойынша III сынып) өте тез ерітуді көрсету қажет емес – оларға ұқсас босату жылдамдығын көрсету жеткілікті.

40. Егер биофармацевтикалық сыныптау жүйесіне негізделген биовейверге қойылатын талаптар орындалмаса және жүйелік биожетімділіктің белгілі бір дәрежесі байқалса, тиімділік пен жүйелік қауіпсіздік бойынша эквиваленттіліктің суррогат көрсеткіші ретінде, әдетте тамақ ішкеннен кейін және аш қарынға плазмалық концентрацияға негізделген биоэквиваленттілікті зерттеу нәтижесін қолдануға болады, өйткені әсер ету орны бір уақытта асқазан-ішек жолдарының шырышты қабатында әсер ететін заттарға арналған сіңірулер орны болып табылады. Ішектің саңылауында немесе оның шырышты қабығының бетінде әсер ететін дәрілік заттарға қатысты, плазмалық концентрацияға негізделген биоэквиваленттілікті зерттеу нәтижелері, әдетте аш қарынға және тамақтан кейін, егер сіңіру қанығу шегімен сипатталмаса (мысалы, дозаның пропорционалдығын зерттеу арқылы расталған), эквиваленттіліктің суррогат көрсеткіші ретінде де қолданыла алады. Егер белсенді заттың сіңу жылдамдығы мен дәрежесі салыстырмалы болса, онда оның ішектің әртүрлі аймақтарында салыстырмалы таралуы күтіледі. Егер өтініш беруші өзгеше негіздемесе, биоэквиваленттілік зерттеулері аш қарынға және тамақтан кейін, тіпті тек аш қарынға қабылданатын дәрілік препараттарға қатысты да жүргізіледі, өйткені жергілікті әсер ететін дәрілік препараттардың ену қабілеті төмен және ұзақ уақыт бойы ішектің саңылауында қалады. Осыған байланысты олар ішек транзиті кезінде тамақпен өзара әрекеттеседі деп күтілуде.

41. Құрамында сіңірілетін және жүйелік биожетімділігі бар белсенді ингредиент бар модификацияланған босатылатын препараттарға қатысты, плазмалық концентрацияға

негізделген биоэквиваленттілікті зерттеу нәтижелерін, жүйелік сіңіру әсер ететін заттың босау орнында болатындықтан, егер жүйелік сіңіру ішектің ұқсас аймағынан басталса және жүйелік сіңіру кинетикасы эквивалентті болса, қауіпсіздік пен тиімділік эквиваленттілігінің суррогат көрсеткіші ретінде де қолдануға болады. Ішінара AUC бағалауы, егер:

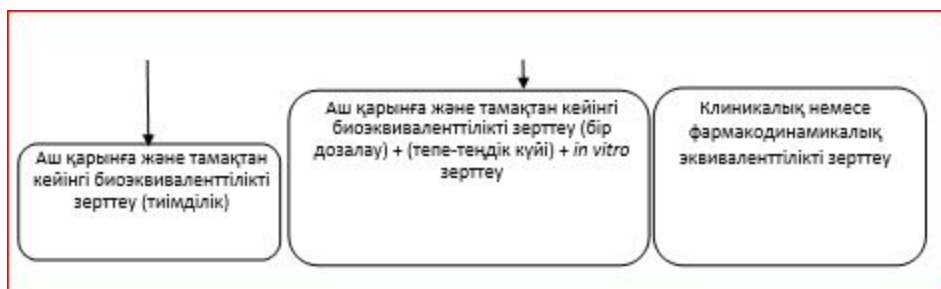
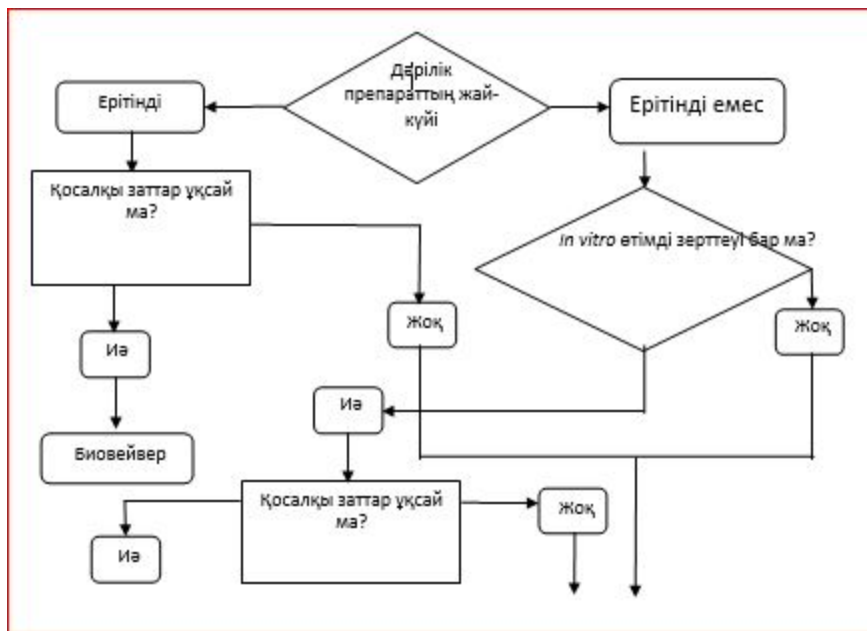
а) терапевтік дозалардағы сіңіру қанығу шегімен сипатталмаса (бұл, мысалы, негізгі ФК-параметрлер үшін дозаның пропорционалдығын зерттеу арқылы расталды);

б) зерттелетін препарат пен салыстыру препаратының дәрілік нысаны бірдей;

в) зерттелетін препарат пен салыстыру препараты өзекті биофармацевтикалық әдістердің аккумуляторында (жиынтығында) *in vitro* ерітудің ұқсас профильдерін көрсетсе (РН 1,2, 4,5 және 6,8 мәндеріндегі сапаны бақылау ортасында және буферлерде ғана емес; сонымен қатар жарық ішіндегі РН жағдайларын, иондық буферлік сыйымдылықты, физиологиялық буфердің құрамын, механикалық жағдайларды және адамның асқазан-ішек жолындағы ұстау уақытын имитациялайтын *in vitro* әдістерде (мысалы, аш қарынға зерттеудегі "орташа" субъектілерді имитациялайтын поршеньді цилиндрдегі сынақтар), сондай-ақ "пациент-ерекше" РН үлгілері-жіңішке ішек арқылы үздіксіз және үзік-үзік үзілген өту жағдайлары мен уақыты);

г) ішінара экспозициялар егжей-тегжейлі сипатталса және олардың тиісті сіңіру орындары дәл анықталса әсер ету орындарында шығарылу салдарынан ерте шығарылатын сіңіруді сіңіруден ажыратуға көмектеседі.

42. Қағидаларға № 10 қосымшада көрсетілген талаптарды қолдану қажет. Аш қарынға және тамақтан кейін бір реттік дозаны зерттеуде, ал айтарлықтай кумуляциясы бар ұзақ шығарылатын дәрілік препараттар үшін – бірнеше дозалы зерттеуде биоэквиваленттілікті растау қажет. Ішінара AUC (алдын ала таңдалған, жақсы негізделген кесу нүктелерімен есептелген ерте және кеш ішінара AUC) бір дозалы зерттеулердің екі түрінде де бастапқы фармакокинетикалық соңғы нүкте ретінде, тіпті бірнеше дозалы зерттеуді қажет ететін елеулі кумуляция жағдайында да пайдалану қажет. Кейбір жағдайларда дәрінің нәжістегі концентрациясын салыстыру қажет болуы мүмкін.



### 3-сурет. Ішекте жергілікті әсер ететін дәрілік препараттарға қатысты шешімдер схемасы 4. Тік ішекте жергілікті әсер ететін дәрілік препараттар

43. Жергілікті әсер ету мақсатында тік ішектің саңылауында дәрілік препараттардың әртүрлі дәрілік түрлері қолданылады (мысалы, ерітінді немесе суспензия түріндегі клизмалар, суппозиторийлер, гельдер, көбіктер және т.б.). Осы Талаптардың IV бөлімінің ережелері дәрілік препараттардың барлық көрсетілген дәрілік түрлеріне қолданылады. Мұндай дәрі-дәрмектер үшін 4-суретте көрсетілген шешімдер схемасы қолданылады.

#### Ерітінді түріндегі дәрілік препарат

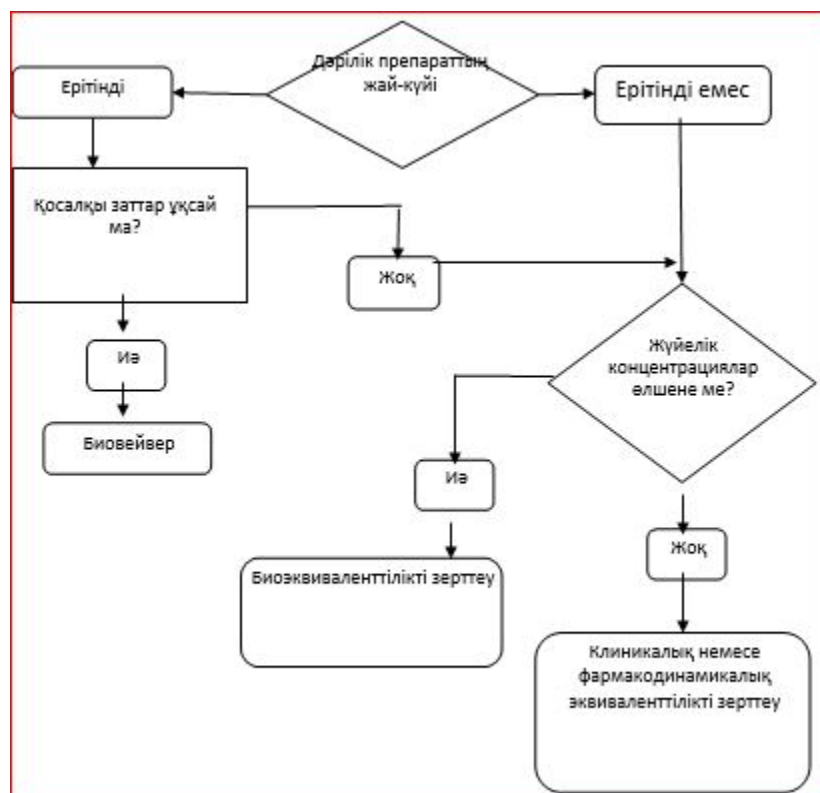
44. Дәрілік препараттардың осы тобы үшін осы Талаптардың 24 – 31-тармақтарында жазылғандарға ұқсас талаптар қолданылады. Жергілікті төзімділікке, жергілікті ұстау уақытына (мысалы, беттік керілу, тұтқырлық және т.б.), *in vivo* ерігіштігіне (мысалы, қосымша еріткіштердің болуы) немесе белсенді заттың *in vivo* тұрақтылығына әсер етуге қабілетті дәрілік түрдегі әсер ететін заттардың сандық құрамы мен түрін талдау қажет.

## Ерітінді болып табылмайтын нысандағы дәрілік препарат

45. Егер зерттелетін дәрілік препарат ерітінді болып табылмайтын дәрілік нысанда ұсынылса (мысалы, қатты дәрілік нысанда), әсер етуші заттың эквивалентті босатылуын және әсер ету орындарында қолжетімділігін растауды емдік эквиваленттіліктің суррогаттық растауы ретінде қарастыруға болады.

46. Жүйелік биожетімділігі байқалған жағдайларда, егер басқаша негізделмесе, препараттың қауіпсіздігін бағалау үшін фармакокинетикалық биоэквиваленттілікті зерттеу қажет. Мұндай жағдайларда плазмалық концентрацияларды, егер белсенді зат әсер ету орындарынан сіңіп кетсе, тік ішекте және тоқ ішекте (мысалы, клизма) жергілікті әсер ететін дәрілік препараттарға қатысты тиімділіктің эквиваленттілігін суррогаттық растау ретінде пайдалануға болады. Бұл жағдайда плазмалық концентрациялар әсер ету орнына жақын белсенді заттың бөлінуін және қолжетімділігін көрсетеді. Нәжістегі белсенді заттың концентрациясын салыстыру қажет болуы мүмкін.

47. Кез-келген жағдайда қосалқы заттардың құрамын сыни тұрғыдан талдау қажет, өйткені қосалқы заттар төзімділікке, жүйенің сіңуіне, жергілікті ұстау уақытына (мысалы, беттік керілу, тұтқырлық және т.б.), *in vivo* ерігіштігіне (мысалы, еріткіштердің болуы) немесе белсенді заттың *in vivo* тұрақтылығына әсер етуі мүмкін. Егер көрсетілген қосалқы заттардың мөлшеріндегі айырмашылықтың рұқсат етілуі басқа деректерге сілтеме жасай отырып толық негізделмесе, эквиваленттілікті зерттеу жүргізу қажет.



#### 4-сурет. Тік ішекте жергілікті әсер ететін дәрілік препараттарға қатысты шешімдер схемасы VI. Дәрілік препараттың қосымша дозалары болған жағдайда дәрілік нысандардың баламалылығын растауға қойылатын талаптар

48. Биофармацевтикалық жіктеу жүйесіне негізделген биовейверді қолдану мақсатында дәрілік препараттың қосымша дозалары сәйкес келуі тиіс шарттар дәрілік препараттың түріне байланысты (мысалы, дереу немесе модификацияланған босатылатын ауызша дәрілік нысандар).

Көрсетілген талаптар осы Қағидаларда сипатталған жүйелі қолданылатын дәрілік препараттарға қойылатын талаптарға ұқсас (оның ішінде Қағидаларға № 10 қосымшада).

49. Салыстыру препаратының әзірленіп жатқан дәрілік препаратқа қарағанда басқа дозалары болған және биоэквиваленттілік *in vivo* зерттеулер көмегімен көрсетілген жағдайларда (мысалы, адам қатысатын биоэквиваленттіліктің фармакокинетикалық зерттеулері (фармацевтикалық сапа деректері және *in vivo* фармакокинетикалық деректері)), ықтимал айырмашылықтарды анықтау үшін ең сезімтал дозаның биоэквиваленттілігін растау қажет.

Қосымша дозаларға қатысты, егер осы Қағидаларда сипатталған шарттар орындалса (оның ішінде Қағидаларға № 10 қосымшада) *in vivo* (қосымша дозалардың биовейвері) биоэквиваленттілігін растау талап етілмейді.

50. Салыстыру препаратының әзірленіп жатқан дәрілік препаратқа қарағанда басқа дозалары болған және биоэквиваленттілік фармацевтикалық сапа деректерінің (мысалы , қосалқы заттардың құрамын салыстыру) немесе фармацевтикалық сапа деректерінің және *in vitro* деректерінің (мысалы, құрамында III сыныпты зат бар дәрілік препарат үшін биофармацевтикалық жіктеу жүйесіне негізделген биовейвердегі салыстырмалы еріту профилдері) расталады) көмегімен расталған жағдайларда, зерттелетін дәрілік препараттың әрбір жеке дозасының биоэквиваленттілігін биовейвердің қосымша дозаларын қолданудың орнына салыстыру препаратының тиісті дозасына (зерттелетін дәрілік препараттың әртүрлі дозаларын салыстыру) растау қажет.

51. Салыстыру препаратының әзірленіп жатқан дәрілік препаратқа қарағанда басқа дозалары болған және биоэквиваленттілік фармацевтикалық сапа деректерінің, *in vitro* деректерінің және *in vivo* фармакокинетикалық деректерінің (мысалы, ұзартылған шығарылатын қатты ауызша дәрілік нысан) көмегімен расталған жағдайларда, жоғарыда сипатталған белгілі бір шарттар орындалса, қосымша дозалардың *in vivo* биоэквиваленттілігін растау талап етілмейді (қосымша дозалардың биовейвері қолданылады). Сонымен қатар, әрбір жеке дозаның биоэквиваленттілігін фармацевтикалық сапа деректері мен *in vitro* деректері бойынша салыстыру препаратының тиісті дозасына растау қажет.



**Теріге және жергілікті қолданудың өзге де тәсілдеріне қолданған кезде жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың сапасы мен биоэквиваленттілігіне қойылатын ТАЛАПТАР**  
**I. Жалпы ережелер**

1. Осы Талаптар теріге жағу арқылы және қолданудың өзге де тәсілдерімен (мысалы , көз немесе құлақ дәрілік препараттары) жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттарға қатысты қолданылады және олардың сапасы және осындай препараттардың биоэквиваленттілігін растау туралы мәліметтерді ұсынуды регламенттейді.

2. Осы Талаптарда:

а) осындай дәрілік препараттарды тіркеуге және тіркелген дәрілік препараттардың тіркеу деректеріне өзгерістер енгізуге жаңа өтініш беру кезінде биоэквиваленттілікті бағалауға қатысты жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың сапасы туралы мәліметтерді ұсыну бойынша;

б) терапевтік эквиваленттілікке стандартты клиникалық зерттеулер жүргізудің орнына жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеу әдістемелерін қолдану бойынша;

в) дәрілік препараттың қауіпсіздігіне, тиімділігіне және сапасына қатысты биоэквиваленттілікті белгілеу үшін пайдаланылуы мүмкін және өтініш берушінің референтті дәрілік препаратқа енгізудің ұқсас жолын пайдаланған кезде және денсаулық сақтау жүйесі мен пациент үшін ең төмен тәуекелдер кезінде осындай дәрілік препараттардың терапевтік баламалылығы туралы болжамын негіздеуге мүмкіндік беретін баламалы модельдер мен зерттеулерді қолдану бойынша жергілікті қолдануға арналған баламалы емес дәрілік препаратпен емдеуді жүргізу;

г) баламалы модельдер мен зерттеулерді пайдалануға жол берілмеген жағдайларда терапевтік эквиваленттілікке клиникалық зерттеулер жүргізу қажеттілігі бойынша нұсқаулар келтіріледі.

3. Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы

3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына (бұдан әрі – Қағидалар) № 11 қосымшаға сәйкес жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттарға қатысты олардың құрамын (өндірістік рецептураның фармацевтикалық-технологиялық параметрлерін), дәрілік нысанын, тәсілін өзгерту енгізу немесе өндіріс процесі осындай дәрілік препараттардың тиімділігінің және (

немесе) қауіпсіздігінің айтарлықтай өзгеруіне әкелуі мүмкін. Осыған байланысты терапевтік эквиваленттілікке клиникалық зерттеулер жүргізу не аталған дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін дәлелдеудің өзге де әдістерін қолдану талап етіледі.

4. Осы Талаптар жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеу хаттамаларын әзірлеу және негіздеу үшін пайдаланылады.

5. Осы Талаптарда:

а) *in vitro* босатуды;

б) *in vitro* адам терісіне енуді;

в) *in vivo* үстіңгі қабатының үлгілерін алуды (жабысқақ жолақпен қырып алу);

г) *in vivo* кортикостероидтарға арналған вазоконстрикциялық талдауды бағалау жолымен жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеудің стандартты хаттамалары келтірілген .

6. Осы Талаптардың ережелері бұрыннан бар түпнұсқа (референтті) дәрілік препаратқа (бұдан әрі – салыстыру препараты) қатысты жергілікті қолдануға арналған жаңа дәрілік препараттың баламалылығын белгілеу жағдайларына қолданылады.

7. Осы Талаптар дәрілік препараттардың осы топтары үшін зерттеу әдістемелерінің жалпы сипаттамасын қамтиды, өйткені:

а) терінің күрделі анатомиялық-физиологиялық құрылымы мен қызметі бар;

б) терінің және оның қосалқыларының аурулары терінің тосқауыл функциясының бұзылуының түрлері мен дәрежесі бойынша ерекшеленеді;

в) терінің және оның қосалқыларының жағдайы жасына, жынысына және басқа сипаттамаларына байланысты әр түрлі адамдарда түрлі болады.

8. Осы Талаптар:

а) биологиялық дәрілік препараттарға қатысты;

б) дәрілік өсімдік препараттарына қатысты;

в) дәрілік препараттың тиімділігіне қатысты биоэквиваленттілік оның емдік эквиваленттілігін клиникалық зерттеулердің көмегімен расталған жағдайларда;

г) зерттелетін препараттың және салыстыру препаратының дәрілік нысаны немесе сапалық және сандық құрамы осы Талаптардың 124 – 129-тармақтарына сәйкес келмейтін немесе баламалы болмаған жағдайларда қолданылмайды.

9. Еріктілердің қатысуымен биоэквиваленттілікті зерттеу Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 79 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті клиникалық практикасы қағидаларына (бұдан әрі – Клиникалық практика қағидалары) сәйкес жүргізілуге тиіс.

10. Дәрілік препаратты мақұлдау үшін тірек болып табылатын адам терісіне ену кинетикасының *in vitro* эквиваленттілігін зерттеу Еуразиялық экономикалық одаққа

мүше мемлекеттің (бұдан әрі – мүше мемлекет, Одақ) уәкілетті органының инспекциялау объектісі болып табылады және клиникалық практика қағидаларына сәйкес жүргізілуге тиіс.

11. Зерттеу нәтижелері Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына (бұдан әрі – Тіркеу және сараптау қағидалары) № 1 қосымшаға сәйкес дерекнамасында келтіріледі

12. Өтініш беруші тіркеу және сараптама қағидаларының 26-тармағына сәйкес мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарына ғылыми немесе тіркеу алдындағы консультацияға жүгінуге құқылы.

## **II. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттар сапасының баламалылығын олардың биоэквиваленттілігін растауға арналған тіркеу дерекнамасында негіздеу**

13. Дәрілік препараттың нысанын, құрамын және енгізу жолын таңдауды негіздеу үшін өтініш беруші осы препаратты қолдану көрсеткіштерін, дәрілік препараттың нысаналы популяциясын және қолданылу орнын бағалауы қажет.

14. Дәрілік препаратты енгізу жолын таңдауды негіздеу кезінде дәрілік препараттың болжамды әсерінің негізгі функциясын (функцияларын) және оны қолдану тәсілін талдау қажет. Дәрілік препаратты тері бетіне жай қолданған кезде белсенді заттың биожетімділігі дәрілік препараттың құрамына белсенді заттың термодинамикалық қасиеттерін өзгертетін қосалқы заттарды (ену күшейткіштерін) қосу арқылы артады (мысалы, оның ерігіштігін өзгерту, белсенді заттың тері тосқауылдары арқылы диффузиясын өзгертетін немесе осындай тосқауылдардың физиологиялық функцияларын бұзатын қаныққан ерітінділер жасау арқылы). Оклюзиялық таңғыштың астына жағылған кезде жақпа негізінің өзі де, оның жеке компоненттері, мысалы, ылғалдандырғыштар мен жұмсартқыштар терінің әсер ететін аймағының күйі мен өткізгіштігіне әсер етуі мүмкін.

15. Дәрілік препараттың мақсатты сапа профилі оның пациентке жарамдылығын, контейнерден алудың және қолданудың қарапайымдылығын, сыртқы түрі, салынуы (жағылуы), сезілуі, микроқұрылымы, физикалық қасиеттері, ұшпа қосалқы заттардың булануы және қажет болған жағдайда окклюзия сияқты оралмаған препараттың эстетикалық қасиеттерін ескеруі тиіс. Аталған элементтер сипатталуы және қажет болған жағдайда сапаның маңызды көрсеткіштері ретінде бақылануы тиіс.

16. Дәрілік препаратты өндірудің дәрілік нысаны мен тәсілін қолда бар ғылыми медициналық білімді, белгіленген ғылыми алғышарттар мен дәлелдемелерді пайдалана отырып әзірлеу қажет. Сапаның қорытынды сипаттамаларын айналымға шығаруға арналған дәрілік препараттың өнеркәсіптік серияларына қатысты репрезентативті дәрілік препараттың бірнеше сериясын зерттеу негізінде анықтау қажет.

17. Дәрілік препараттың өміршеңдік циклінің тұрақты сапасын қамтамасыз ету үшін тұрақты өндіріс процесі қажет. Тіркеу дерекнамасында көрсетілген өнеркәсіптік өндіріс процесіне сәйкес өндірілген дәрілік препараттар қауіпсіздік пен тиімділіктің немесе биоэквиваленттіліктің дәлелі алынған дәрілік препараттар сериясы сияқты сапаға ие болуға тиіс.

18. Шығару кезінде және олардың жарамдылық мерзімінің (сақтау мерзімінің) соңында оның сериясын жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттың тұрақтылығын растау үшін, егер ақталса, *in vitro* функционалдық сипаттамаларын қоса алғанда, сапаның баламалы физикалық, химиялық және микробиологиялық көрсеткіштері болуға тиіс.

19. Бақылау стратегиясы дәрілік препараттың оны қолдану мақсатына және Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2020 жылғы 11 тамыздағы № 100 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ Фармакопеясының (бұдан әрі – Одақ фармакопеясы) талаптарына, ал ол болмаған кезде – мүше мемлекеттердің фармакопея талаптарына сәйкестігін қамтамасыз етуге тиіс. Дәрілік препараттың толық емес фармацевтикалық әзірленуін немесе сапасын клиникалық зерттеулерге сілтемелермен негіздеуге жол берілмейді.

### **III. Тіркеу дерекнамасында жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін негіздеу**

20. Салыстыру препаратына қатысты жергілікті қолдануға арналған жаңа зерттелетін дәрілік препараттың биоэквиваленттілігін растау:

а) қолданыстағы дәрілік препараттардың (жаңғыртылған, гибридті, аралас дәрілік препараттар) тіркеу деректерінен мәліметтер пайдаланылатын тіркеуге өтініштердің белгілі бір түрлерін беру кезінде;

б) дәрілік препаратқа фармацевтикалық әзірлеу кезінде немесе оны тіркегеннен кейін осы дәрілік препараттың қауіпсіздігіне, тиімділігіне немесе сапасына әлеуетті елеулі әсер етуі мүмкін өзгерістер енгізілген жағдайда қажет болуы мүмкін.

21. Егер тіркеу дерекнамасында дәрілік препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі ғылыми медициналық деректермен расталған жағдайда, бұл деректердің қолданылуын зерттелетін препараттың және ғылыми медициналық әдебиетте сипатталған салыстыру препаратының биоэквиваленттілігі туралы байланыстырушы деректермен растау қажет. бұл дәрілік препараттың дәрілік түрінің құрамында немесе оның фармацевтикалық-технологиялық параметрлерінде, өндіріс процесінде және енгізу жолында сапа деңгейінде айырмашылықтардың пайда болуының болжанбайтын мүмкіндігіне байланысты.

22. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттарға қатысты дәрілік препараттың дәрілік нысанының құрамындағы немесе оның фармацевтикалық-технологиялық параметрлеріндегі, дәрілік нысандағы, енгізу

жолындағы немесе өндірістік процестегі өзгерістер дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Бұл жағдайда терапевтік эквиваленттілікке клиникалық зерттеулер жүргізу қажет. Зерттеудің балама модельдерін қолдануға немесе жасауға рұқсат етіледі.

23. Терапевтік эквиваленттілікті анықтау мақсатында клиникалық деректерді *in vitro* және *in vivo* зерттеу үлгілерінде алынған деректермен ауыстыруға осы Талаптардың V – IX бөлімдерінде белгіленген жағдайларда ғана жол беріледі.

24. Жергілікті дәрілік препараттардың сапалық эквиваленттілігін растау, әдетте, олардың емдік эквиваленттілігін дәлелдеу үшін жеткіліксіз. Ерітінділерге қатысты (мысалы, теріге жағу үшін) терапевтік эквиваленттілік тек зерттелетін дәрілік препарат пен салыстыру препаратын қолдану тәсілі бірдей болған жағдайда ғана сапа эквиваленттілігі негізінде дәлелденуі мүмкін.

25. Сапаның эквиваленттілігі салыстыру препаратымен салыстыру деректерін пайдалана отырып (егер өтініш беруші негіздесе) мынадай көрсеткіштер бойынша белгіленуі мүмкін: дәрілік препараттардың дәрілік нысаны, сапалық және сандық құрамы, микроқұрылымы мен физикалық қасиеттері, дәрілік препараттардың функционалдық сипаттамалары, оларды қолдану тәсілі (бұдан әрі – кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілік).

26. Тиімділіктің эквиваленттілігі салыстырмалы ену кинетикасын және фармакодинамиканы салыстыру препаратымен зерттеуді қажет етеді (егер бар болса). Препараттың ену кинетикасын зерттеудің қолайлы әдістері мыналар болып табылады:

*in vitro* дәрілік препараттың адам терісіне енуін бағалау;

еріктілерден *in vivo* алынған үстіңгі қабат үлгілеріндегі дәрілік препараттың құрамын бағалау (жабысқақ жолақпен қырып алу);

фармакокинетикалық биоэквиваленттілікті зерттеу;

*in vivo* кортикостероидтарға арналған вазоконстрикциялық талдауды және еріктілерде жүргізілетін антисептиктерге қатысты *in vivo* микробтық деколонизация зерттеулерін қамтитын фармакодинамикалық зерттеулер.

Егер ену кинетикасы мен фармакодинамикасы бойынша зерттеулер қолданылмаса немесе препаратқа клиникалық жауапты болжау жеткіліксіз деп есептелсе, әдетте клиникалық тиімділік деректері қажет болады.

27. Қауіпсіздік пен жергілікті төзімділікке қатысты эквиваленттілік белсенді зат туралы ақпараттың толықтығымен және белгілі көмекші заттарды таңдаумен негізделуі мүмкін.

28. Биофармацевтикалық жіктеу жүйесіне негізделген биовейвер ену кинетикасының немесе фармакодинамиканың эквиваленттілігін зерттеуге қатысты дәрілік формалардың құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлері бойынша қарапайым зерттеу жағдайларында, яғни сапа эквиваленттілігін көрсету жеткілікті болған жағдайларда қолданылады.

29. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың нақты түрлерінің баламалылығын зерттеу хаттамаларын әзірлеу кезінде осы талаптарда келтірілген жалпы нұсқауларды және өтініш берушіге ғылыми кеңес беру нәтижелерін (қажет болса) пайдалану қажет.

#### **IV. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін растау үшін олардың сапасы туралы деректерді ұсыну 1. Тіркеу дерекнамасында дәрілік препараттың сипаттамасы және құрамы**

30. Тіркеу дерекнамасында дәрілік препараттың құрамы мен қосалқы заттардың қызметі егжей-тегжейлі сипатталуы қажет.

31. Қосалқы заттардың атаулары көмекші заттардың әрқайсысын бірегейлендіруі тиіс. Мыналарды:

қосалқы заттың ұсынылатын халықаралық патенттелмеген атауы (ХПА) немесе модификацияланған халықаралық патенттелмеген атауы (мХПА), оның тұз нысанын (егер қолданылса) немесе Одақ Фармакопөясының тиісті бабын көрсете отырып, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттің фармакопөясының тиісті баптарын;

қосалқы заттың тривиальды жалпы қабылданған атауын;

қосалқы заттың химиялық атауын пайдалануға рұқсат етіледі.

Басқа жағдайларда көмекші заттың атауын өтініш беруші негіздеуге тиіс.

32. Қосалқы заттың атауы, егер бұл өндірістік процестің тұрақты ұдайы өндірілуі (технологиялық ұдайы өндірілуі) және өнімнің сапасы үшін талап етілсе, тазалық сыныбын және (немесе) коммерциялық (сауда) атауын қамтуға жол беріледі.

33. Дәрілік препараттың құрамына, құрылымына және мақсатына енгізілген қосалқы заттың көпфункционалды үлесін нақты көрсету қажет (мысалы, пропиленгликоль ылғал ұстағыш, еріткіш және ену қабілетін күшейткіш ретінде әрекет етеді).

34. Дәрілік препарат туралы ақпаратта (дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында және медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта (қосымша парақта)) дәрілік препараттың қолданылатын дозасын (әсер етуші заттың массасында қолданылатын бетінің ауданының немесе зақымдану аймағының бірлігіне көрсетілген) және ең жоғары тәуліктік дозаны көрсету қажет.

35. Дәрілік препараттың тұрақтылығын немесе оны қолдану тәсілін қамтамасыз ету үшін маңызды болып табылса, бастапқы қаптаманы және (қажет болған жағдайда) қайталама қаптаманы немесе дәрілік препараттың басқа да материалдарын не қаптамасының компоненттерін сипаттау қажет.

#### **2. Фармацевтикалық әзірлеме (тіркеу дерекнамасының 3.2.Р.2-бөлімі)**

36. Тіркеу дерекнамасының осы бөлімінде дәрілік препаратты жоспарлы қолдануға және дәрілік препаратты осындай қолдану мен әзірлеу процесінің арасындағы байланысқа қатысты ғылыми негізделген деректер болуға тиіс. Тіркеу дерекнамасының көрсетілген бөліміндегі барлық деректер ғылыми фармацевтикалық (медициналық) жарияланымдардың бастапқы көздерімен немесе өз зерттеулерінің нәтижелерімен расталуы тиіс.

### **Дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеу кезінде қолданудың терапевтік мақсаттарын қамтамасыз ету**

37. Дәрілік препарат сапасының нысаналы бейіні оны қолданудың (тағайындаудың) жоспарланған емдік мақсаттарына сәйкес келуі, сондай-ақ фармацевтикалық әзірлеу процесінде осы мақсаттарға қол жеткізуге мүмкіндік беруі тиіс.

38. Дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеу кезінде пациентке бағдарланған тәсілді қолдану мыналарды көздейді:

а) дәрілік препаратты қолдану көрсеткіштерін және дәрілік препаратты қолдану жоспарланатын терінің патологиялық жай-күйін талдау;

б) дәрілік нысанның және оның құрамының (композициясының) пациенттердің нысаналы тобының жасына сәйкестігін қамтамасыз ету;

в) пациенттердің қолдануы үшін дәрілік препараттың дәрілік нысанының жарамдылығын қамтамасыз ету;

г) дәрілік препаратты қолданудың оңтайлы әдісін таңдау және қолданудың ыңғайлылығын қамтамасыз ету;

д) дәрілік препаратты қолданудың оңтайлы орнын анықтау;

е) дәрілік препараттың дозасы мен дозалау режимі тұрғысынан тиімділікті қамтамасыз ету;

ж) әсер етуші заттың оңтайлы ерігіштігін, сондай-ақ оның биожетімділігін және (немесе) ену қабілетін күшейтуді қамтамасыз ету;

з) дәрілік препараттың оңтайлы жұмсартқыш қасиеттерін қамтамасыз ету;

и) дәрілік препараттың құрамына кіретін ингредиенттердің, ондағы қоспалардың уыттылығы, микробиологиялық сапа көрсеткіштері және физикалық және химиялық тұрақтылықты айқындайтын сапа көрсеткіштері тұрғысынан оның қауіпсіздігін қамтамасыз ету;

к) сапаның сыни көрсеткіштерін таңдау және дәрілік препараттың фармакопоялық талаптарға және Одақ органдарының дәрілік заттар айналымы саласындағы актілерінің талаптарына сәйкестігін қамтамасыз ету.

39. Фармацевтикалық әзірлеу кезінде дәрілік препараттың мынадай әсер ету орындарының бірін көрсету қажет:

а) тері беті;

б) терінің қалыңдығы (мүйізді қабат, эпидермис немесе дерма) немесе тері асты;

в) тері астындағы іргелес тіндер (аймақтық тіндер).

40. Белсенді заттың әсер ету орнына ену механизмі мен кинетикасын түсіндіру қажет. Қолдану әдісі, ерітіндідегі белсенді заттың күйі, еруі, препараттан босатылуы және адам терісі арқылы диффузиясы (мысалы, стероидты емес қабынуға қарсы препараттарға қатысты) сипатталуы тиіс.

41. Жекелеген жағдайларда (мысалы, тері антисептиктерінің ерітінділеріне қатысты) осы Талаптардың 40-тармағында көрсетілген ақпараттың орнына тек енгізу жолы туралы деректерді ұсынуға жол беріледі.

42. Дәрілік нысанның биожетімділігін немесе жұмсартатын қасиеттерін арттыру және түрін (мысалы, су гелі, крем, жақпамай) таңдау үшін дәрілік препараттың құрамына қосалқы заттарды қосуды негіздеу қажет.

43. Дәрілік препараттың дозалар желісіндегі әртүрлі дозалардың (олар болған жағдайда) пропорционалдығын талдау және сипаттау және олардың қажеттілігін негіздеу қажет.

44. Тіркеу деректерінің бөлімі 3.2.2-Б. осы бөлімнің мәліметтерін негіздейтін клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулердің нәтижелері қамтылған тіркеу деректерінің 4 және 5 модульдерінің тиісті бөлімдеріне аяқас сілтемелерді қамтуы тиіс.

### **3. Белсенді фармацевтикалық субстанция (тіркеу дерекнамасының 3.2.P.2.1.1-бөлімі)**

45. Дәрілік препараттың биожетімділігі, өндірісі, әсері мен тұрақтылығын іске асыру үшін маңызды белсенді фармацевтикалық субстанцияның физика-химиялық қасиеттерін анықтау және талдау қажет. Бұл қасиеттерге молекулалық масса, бөліну коэффициенті, балқу температурасы (қайнау температурасы (егер бар болса)), рКа, жарыққа, ауаға немесе ылғалға сезімталдық, деградация жолы, ерігіштік және рН әсері, сондай-ақ егер белсенді зат дәрілік препаратта қатты күйде болса, бөлшектердің мөлшері мен полиморфизм кіруі мүмкін. Сапаның маңызды көрсеткіштерін белсенді фармацевтикалық субстанцияға арналған ерекшелікте анықтау және бақылау қажет.

### **4. Қосалқы заттар (тіркеу дерекнамасының 3.2.P.2.1.2-бөлімі)**

46. Жергілікті қолданылатын дәрі-дәрмектерде пайдаланылатын қосалқы заттар көбінесе оларды алу сериясы мен көзіне байланысты өзгергіштікті көрсетеді (мысалы, көмірсутек тізбектерінің гомологиялық құрамына, қанықпау дәрежесіне, молекулалық салмаққа, полиморфизмге қатысты). Бұл өз кезегінде өнімнің реологиялық қасиеттерінде, микроқұрылымында және физикалық қасиеттерінде күтпеген өзгергіштікке, белсенді заттың немесе басқа ингредиенттің кристалдануына, тұрақтылыққа немесе биожетімділікке әкеледі.

47. Қосалқы заттардың сериясы мен көзіне байланысты өзгергіштікті әзірлеу кезінде қарастыру және жою қажет.



48. Әрбір қосалқы затты таңдау және оның мөлшері, сондай-ақ қолданылатын сыни сапа көрсеткіштерін таңдау оның функциясына (функцияларына), оның ішінде жұмсарту функциясына (егер бар болса) негізделген талдануы және негізделуі тиіс.

49. Егер белсенді заттың биожетімділігі, дәрілік препаратты өндіру процесінің қайталануы және (немесе) оның сапасы қосалқы заттың тазалығының басқа сыныптарын пайдаланған кезде өзгертін болса, қосалқы заттың тазалық сыныбын көрсету қажет.

50. Ерекшелікке қосалқы заттар сапасының маңызды көрсеткіштерін бақылауды қосу қажет. Мұндай сыни сапа көрсеткіштері үшін жарамдылық өлшемшарттары тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.Р.4-бөлімінде негізделуі тиіс.

51. Белсенді заттың ену қабілетіне және биожетімділігіне әсер етуі мүмкін қосалқы заттар (мысалы, еріткіш, ену күшейткіші), оның ішінде олардың жоспарланған функцияны орындау және оны дәрілік препараттың жоспарланған жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) ішінде орындау қабілеті туралы егжей-тегжейлі мәліметтерді ұсыну қажет.

52. Қосылыстардың қоспасы болып табылатын қосалқы заттарға қатысты қосалқы заттардың сапалық және сандық құрамы туралы мәліметтерді ұсыну және олардың реологиялық қасиеттерін қоса алғанда, осы қосалқы заттарды сипаттау қажет (егер негізделген болса).

53. Жаңа қосалқы заттарға қатысты қауіпсіздік туралы негіздемелік деректерге айқас сілтемелермен өндіріс, сипаттамаларды белгілеу және бақылау туралы толық мәліметтерді ұсыну қажет.

54. Парфюмерлік-косметикалық өнімде қолданылатын дәрілік препараттың қосалқы заттарына қатысты мұндай заттарды дәрілік препаратта қолдану Кеден одағының "Парфюмерлік-косметикалық өнімнің қауіпсіздігі туралы" техникалық регламентінің (КО ТР 009/2011) № 2-5 қосымшаларында белгіленген талаптарға қайшы келмейтіні туралы деректерді (мәліметтерді) ұсыну қажет.

55. Технологиялық қоспаларды анықтау және сипаттау қажет.

56. Егер жергілікті қолданылатын дәрілік препараттарда пайдаланылатын кейбір қосалқы заттар тітіркенуді немесе жоғары сезімталдық реакцияларын тудыруы мүмкін болса және жаңа өнімді әзірлеу кезінде толық алып тастау мүмкін болмаған жағдайда оларды мүмкіндігінше алып тастау немесе азайту керек. Қосалқы заттардың ықтимал жағымсыз әсерлері туралы мәліметтер Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы

№ 88 шешімімен бекітілген Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына қойылатын талаптарға № 1 қосымшада келтірілген.

## **5. Дайын дәрілік нысанды әзірлеу (тіркеу дерекнамасының 3.2.Р.2.2.1-бөлімі)**

57. Дәрілік препараттың әзірленуін сапаның маңызды көрсеткіштерін, қолданудың қарапайымдылығы мен ұзақтығына, сондай-ақ препараттың өзін көрсету (мысалы, еріту, белсенді заттың *in vitro* шығарылуына және теріге *in vitro* енуіне (егер бар болса) әсер ететін факторларды сипаттау және бақылау үшін тиісті зерттеулерді пайдалана отырып, дәрілік препараттың сапасының нысаналы бейіні тұрғысынан сипаттау қажет (№ 1 және 2 қосымшаларға сәйкес әдістемелерге сәйкес). Дәрілік препаратты бағалау үшін қолданылатын зерттеу әдістері мен қолайлылық өлшемшарттарының жарамдылығын дәлелдеу қажет.

58. Дәрілік препараттағы белсенді заттың жай-күйі мен қанығу дәрежесі (мысалы, еріген түрінде немесе суспензия түрінде) дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі тұрғысынан негізделуі қажет сапаның маңызды көрсеткіштері болып табылады, бұл белсенді заттың мақсатты күйіне өндіріс процесінде қалай қол жеткізілетінін және дәрілік препаратты сақтау кезінде сақталатынын дәлелдейді.

59. Әсер етуші заттың бөлшектерінің тұну тәуекелдерінің, мөлшерінің өсуінің, кристалдық күйінің өзгеруінің немесе температураның өзгеруіне байланысты немесе сақтау кезінде пайда болатын және осы белсенді заттың биожетімділігіне әсер етуі мүмкін белсенді заттың басқа сипаттамаларының өзгеру қаупін бағалау, сондай-ақ тұрақтылықты зерттеу шеңберінде тиісті сынақтар жүргізу қажет.

60. Әрекет етуші заттың әрекет ету орнына жеткізілуін талдау қажет. Оның терінің әртүрлі қабаттарына енуіне ықпал ету үшін еріткіштер мен күшейткіштерді қолдануға болады. Жакпа майлар тері окклюзиясын жасау үшін жұмыс істей алады және осылайша енуді жеңілдетеді. Дәрілік препарат пен әсер ету орны арасындағы белсенді зат концентрациясының градиенті енудің қозғаушы күші болып табылады, сондықтан дәрілік препараттағы белсенді заттың қаныққан күйіне жету түбегейлі маңызды болуы мүмкін.

61. Пациент үшін қолайлылықты және препаратты қолданудың ыңғайлылығын (мысалы, қолданудың қарапайымдылығы, қолдану (жағу)) талдау қажет, ол белгілі бір дозаны белгілі бір беткі аймаққа қолдану қажет болған жағдайда, сондай-ақ қолданғаннан кейінгі сезімдер (күрғақтық немесе "майлылық") маңызды болуы мүмкін.

62. Дәрілік нысанның фармацевтикалық-технологиялық сипаттамасын (мысалы, гидрофобты жакпа (көмірсутек негізі, сіңіргіш негіз), сулы-эмульсиялық жакпа, гидрофильді жакпа) көрсеткен жөн.

63. Дәрілік препараттың микроқұрылымы мен физикалық қасиеттері туралы мәліметтерді осы көрсеткіштердің жұмсақ дәрілік формалар үшін аса маңыздылығын ескере отырып ұсыну және өндіріс процесін оңтайландыруға болады тұрақты сапасы бар өнімді алу үшін өндіріс процесінде олардың қалыптасуына жауапты тетіктерді сипаттау (сипаттама жасау) қажет (мысалы, қосалқы заттардың өзара әрекеттесуі, сапа көрсеткіштерінің сериядан серияға және масштабтау кезінде өзгергіштігі салдарынан).

64. Оны қолданғаннан кейін жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттың сипаттамаларының өзгеруін сыни тұрғыдан талдау қажет. Атап айтқанда, әрекет ету орнына ұшпа еріткіштер мен қосалқы заттардың булануы немесе басқа құбылыстар белсенді затты тиімді жеткізу үшін қажет болған жағдайларда.

65. Салыстырмалы зерттеулерде қолданылатын клиникалық зерттеулер мен серияларға арналған дәрілік форманың құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлерін егжей-тегжейлі сипаттау қажет. Тірек клиникалық зерттеулерде пайдаланылған дәрілік препараттың дәрілік нысандары мен тіркеуге мәлімделген дәрілік препарат арасындағы өндірістің құрамындағы, фармацевтикалық-технологиялық параметрлеріндегі, өндіріс процестеріндегі кез келген айырмашылықтарды негіздеу қажет. Кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттіліктің салыстырмалы зерттеулерінің, *in vitro* немесе *in vivo* зерттеулерінің нәтижелерін ұсыну қажет.

66. Дәрілік препараттың құрамын анықтағаннан кейін өндіріс процесін масштабтау басталады және процестің маңызды параметрлерін анықтау және бақылау қажет.

67. Өндіріс процесін масштабтау кезінде дәрілік препараттың өнеркәсіптік серияларының тұрақты өндірісіне қол жеткізу және өндіріс процесін оңтайландыру үшін қажетті түзетулер енгізуге рұқсат етіледі. Мұндай түзетулер дәрілік препараттың құрамындағы, өндірістік процестердегі, жабдықтардағы немесе өндірістік алаңдағы өзгерістерді білдіруі мүмкін. Кейбір жағдайларда аталған өзгерістердің дәрілік препараттың функцияларына ықтимал әсерін бағалау қажет (мысалы, биожетімділігіне немесе қолданудың ыңғайлылығына қатысты).

68. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік нысанның Одақ Фармакопеясының талаптарына, ал ол болмаған кезде – мүше мемлекеттердің фармакопея талаптарына сәйкестігін растауды ұсыну қажет.

69. Дәрілік препараттың мақсатты сапа профилі, сапаның маңызды көрсеткіштері мен дәрілік препараттың ерекшелігі арасындағы байланысты егжей-тегжейлі талдау қажет.

70. Егер дәрілік препараттың негізінде тұтанғыш ұшпа еріткіштер (мысалы, изопропил спирті және этанол) болса, жарқылдың температурасын анықтап, дәрілік препарат туралы ақпаратқа тиісті ескертулерді енгізу қажет. Жарқылдың температурасын анықтау үшін жабық тиглі бар Пенски-Мартенс приборын қолданатын әдістерді пайдалануға рұқсат етіледі.

71. Парафин негізіндегі препараттардың өзі жанғыш емес, алайда олар киімге, төсек-орынға немесе таңғышқа түскенде, мата материалы фитиль, ал парафин жанғыш зат болып табылады. Мұндай дәрілік препараттар үшін пациент үшін тәуекелдерді бағалау және дәрілік препарат туралы ақпаратқа тиісті ескертулерді енгізу қажет.

## **6. Дәрілік препараттың сипаттамаларын белгілеу**

72. Дәрілік препараттың өмірлік циклін басқару кезінде оған өзгерістер енгізу мүмкіндігін қамтамасыз ету және салыстыру препаратының эквиваленттілігін сақтауды негіздеу үшін дәрілік препараттың сипаттамаларына егжей-тегжейлі бағалау жүргізу қажет.

73. Сипаттамаларды белгілеу туралы деректер қарапайым ерітінділермен салыстырғанда дисперсті жүйелер жағдайында байқалатын ықтимал өзгергіштікті ескере отырып, сериялардың репрезентативтік санынан (кем дегенде 3) алынуы тиіс.

74. Статистикалық бағалауды жүргізу үшін үлгілердің саны әр экспериментте бір серияға кемінде 12 бірлікпен репрезентативті болуы тиіс. Сериялар арасындағы өзгергіштікті ескеру қажет (мысалы, серияның көлеміне, шығарылған күніне және сақтау мерзіміне байланысты).

## **7. Жергілікті қолдану үшін дәрілік препараттардың дәрілік нысандары**

75. Жергілікті дәрілік препараттардың дәрілік түрлеріне мыналар жатады:

- а) тері ерітінділері;
- б) көбіктер мен спрейлер;
- в) сусабындар;
- г) жақпа (көмірсутекті, сіңіргіш, сумен алынатын және суда еритін негіздер);
- д) кремдер (судағы май немесе майдағы су);
- е) гельдер;
- ж) пасталар;
- з) ыстық басу заттары;
- и) дәрілік жапсырғыштар және тері жапсырғыштар.

76. Дәрілік препараттың (ерітінді түрі, дисперсті жүйе, араласпайтын фазалық жүйе) және мөлшерлеу нысанының түрі негізінде әсер етуші заттың жай-күйі тұрғысынан дәрілік нысан түрінің дәлелдерін және дозалау нысананың түрлерін ұсыну қажет. Қолданылатын дәрілік заттардың көпшілігі келесі дәрілік формалардың біріне жатады:

а) ерітіндідегі белсенді зат, бір фазалы тасымалдаушы – сыртқы қолдануға арналған ерітінді, бір фазалы гель немесе жақпа;

б) суспензиядағы белсенді зат, бір фазалы тасымалдаушы – сыртқы қолдануға арналған суспензиялар;

в) ерітіндідегі белсенді зат, екі фазалы тасымалдаушы – "судағы май" типіндегі крем мен жақпамай, онда белсенді зат май фазасында ериді;

г) суспензиядағы белсенді зат, екі фазалы тасымалдаушы – "судағы май" түріндегі крем және жақпа, онда белсенді зат тасымалдаушының кез келген фазасында ерімейді.

77. Суспензияларға қатысты белсенді зат бөлшектерінің мөлшері мен оның полиморфты формасы, оның ішінде микрографтар бойынша таралуы тұрғысынан қосымша сипаттамалар қажет.

78. Араласпайтын фазалары бар дәрілік препараттарға қатысты микрографтарды қоса алғанда, глобулалардың мөлшері мен сыртқы түрі бойынша таралуы тұрғысынан қосымша сипаттамаларды белгілеу қажет.

79. Бөлшектердің мөлшерін әр түрлі әдістер (мысалы, жарықтың лазерлік дифракциясы, конфокальды раман микроскопиясы, сондай-ақ микроскопия) көмегімен талдау қажет (егер қажет болса).

### **Дәрілік нысанның сыртқы түрі**

80. Дәрілік препараттың дәрілік нысанының сыртқы түрі көзбен және микрофотографиялық сипатталуы тиіс. Сыртқы көріністің бұл сипаттамалары дисперсті жүйелер үшін өте маңызды.

### **Дәрілік нысанның микроқұрылымы және физикалық қасиеттері**

81. Дәрілік нысанның микроқұрылымы мен физикалық қасиеттерін биожетімділігіне, қолданудың ыңғайлылығына әсер ететін немесе өндіріс процесінде өзгергіштік пен өнімнің тұрақсыздығын көрсететін оралмаған дәрілік препарат сапасының физикалық маңызды көрсеткіштері тұрғысынан сипаттау үшін мынадай деректерді ұсыну қажет:

а) ерітінділер мен суспензиялар үшін – рН, буферлік сыйымдылық, тұтқырлық, тығыздық, беттік керілу, осмолярлық;

б) жұмсақ дәрілік нысандар үшін – рН, тығыздық, реологиялық қасиеттері.

82. Дәрілік нысанның реологиялық қасиеттерін мыналарды:

а) көтерілу қисықтарының немесе төмендеу қисықтарының кез келген сызықтық бөліктері анық анықталатындай кернеудің жоғарылау және төмендеу жылдамдықтары диапазонындағы деректер нүктелерінің жиынтығы бойынша кернеу жылдамдығына байланысты ығысу кернеуінің (немесе тұтқырлықтың) деформациясының толық реологиялық қисығы. Пайда болған қисықтарды (тиісті модификацияда) қажетті сандық көрсеткіштерді есептеуге болатындай трендтің көпмүшелік сызықтары көмегімен сипаттау қажет;

б) серпімділік шегіне және жоғалауға сынақты;

в) сызықтық вископластикалық реакцияны бағалауды (жинақтау модулі мен тербеліс жиілігінен шығындар модулінің тәуелділігі) қоса алғанда тиісті абсолютті реометрді қолдана отырып, ньютондық емес сұйықтық ретінде сипаттау қажет.

83. Реограммаларды ұсыну және кернеу мен уақыттың әсеріне байланысты өнімнің беталысын жіктеу қажет (мысалы, псевдопластикалық, дилатациялық, тиксотропты) және оларды тиісті көрсеткіштерді қолдана отырып сипаттау керек. Параметрлердің минималды көлемі мыналарды қамтиды:

а) әртүрлі реограммалар бойынша кернеудің белгіленген жылдамдықтарындағы тұтқырлық (мысалы,  $h_{100}$ );

б) пластикалық токтың серпімділік шегінің мәндері;

в) тиксотропты салыстырмалы аймақ (SR);

г) вископластикалық жинақтау және жоғалту модульдері ( $G'$  және  $G''$ );

д) айқын тұтқырлық, жоғалту бұрышының тангенсі ( $Tg d$ ).

84. Реологиялық қасиеттердің сипаттамаларын сәйкесінше белгілеу дайын препараттың ерекшелігінде қолдану үшін қарапайым сынақты анықтауға немесе жоспарлауға мүмкіндік береді.

## **8. Дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларын бағалау**

85. Осы Талаптарға № 1 қосымшаға сәйкес Әдістемеге сай суспензиялар үшін еріту және белсенді затты *in vitro* босату сияқты дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларын анықтауға және сақтау кезінде оның тұрақтылығын көрсетуге мүмкіндік беретін зерттеулер әзірлеу қажет.

86. Биофармацевтикалық сипаттамаларды анықтау үшін осы Талаптарға № 2 қосымшаға сәйкес әдістемеге сай теріге *in vitro* ену зерттеуін де қолдануға болады.

## **9. Тіркеу дерекнамасында дәрілік препаратты қолдану ерекшеліктерінің сипаттамасы**

87. Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы және медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (қосымша парақ) дәрілік препаратты қауіпсіз қолдану жөніндегі нұсқаулықтар мен кез келген қажетті ескертулерді қамтуы тиіс.

88. Дәрілік препаратты тұтынушы (медицина қызметкері) қолданған кезде оны қосымша түрлендірудің (мысалы, қандай да бір тасымалдаушы заттармен араластыру) сипаттамасы (егер қолданылса) келтіріледі.

89. Қолдану тәсілін сипаттау кезінде дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында және медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта (қосымша парақта) мынадай ақпарат берілуі тиіс:

а) қолдану орны;

б) дәрілік препаратты терінің белгілі бір жерлеріне (зақымдалған немесе зақымдалмаған теріге, жара бетіне және т.б.) жағудан аулақ болу қажеттілігі туралы ақпарат;

в) теріні алдын ала өңдеуге қойылатын талаптар;

г) дәрілік препараттың қоршаған ортаның экстремалды жағдайларының (жылу, суық, күн сәулесі) әсеріне әсері туралы ақпарат;

д) пациенттің күнделікті физикалық белсенділігін қолданғаннан кейін (мысалы, жуу, душ немесе ванна қабылдау, күннен қорғайтын құралдарды немесе

ылғалдандырғыштарды пайдалану) дәрілік препараттың әсерін іске асыруға әсері туралы ақпарат;

е) қажетті шектеулер (мысалы, окклюзиялық таңғыш астында дәрілік препаратты қолданудан аулақ болу қажеттігі туралы ескерту);

ж) сақтаудың кез келген ерекше шарттарын көрсету;

з) балалардың байқаусызда пайдалану мүмкіндігіне жол бермеу қажеттігі туралы нұсқау;

и) құрамында тұтанғыш ұшпа еріткіштері бар дәрілік препараттар үшін тұтанғыштық туралы ескертулер. Мысалы:

"Қауіпті! Тұтануы мүмкін. Жылудан, ыстық беттерден, ұшқындардан, ашық жалыннан және басқа да тұтану көздерінен аулақ болыңыз. Қолдану кезінде темекі шекпеңіз! Күн сәулесінің әсерінен қорғаңыз! 50 °С-тан жоғары температураға ұшырамаңыз. Жалынға немесе басқа өрт көздеріне шашыратпаңыздар.";

к) парафин негізіндегі кез келген дәрілік препараттың көп мөлшерін (> 100 г) қолданатын пациенттерге осындай препаратпен сіндірілген (ластанған) киімді, төсек-орындарды немесе таңғыштарды үнемі ауыстырып отыру және ашық оттың жанында болудан аулақ болу қажеттілігі туралы ақпарат. Мысалы:

"Егер дәрілік препарат таңғыштың астына қолданылса немесе киіммен байланыста болса, темекі шегу немесе ашық отпен жанасу кезінде таңғыштың немесе киім матасының өртеніп кету қаупі бар.

Препаратты қолдану кезінде темекі шегуді тоқтатыңыз, ашық отты пайдаланбаңыз (немесе темекі шегетін адамдарға немесе ашық от көздеріне жақын болмаңыз) немесе сіз қолданатын дәрілік зат сіздің киіміңізге, таңғышыңызға немесе таңғышыңызға тиген кезде өрт тудыруы мүмкін басқа заттар мен орындарға жақындамаңыз.

Киімдер мен төсек-орындарды үнемі ауыстырып отырыңыз (жақсырақ күнделікті), өйткені парафин маталарды сіңіреді және жанғыш болуы мүмкін. Дәрілік препаратты орындыққа немесе басқа жиһазға жағылуына жол бермеу қажет.

Жақындарыңызға немесе қамқоршыларыңызға емделу туралы хабарлаңыз және оларға медициналық қолдану жөніндегі осы нұсқаулықты көрсетіңіз (қосымша парақ).

Дәрігерге, медбикеге немесе фармацевтке темекі шегетініңіз туралы ескертіңіз. Олар темекі шегуді тоқтату бойынша ұсыныстар бере алады."

## **10. Өндіріс процесін әзірлеу және өндіру (тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.P.2.3 және 3.2.P.3-бөлімдері)**

90. Дәрілік препараттардың дисперсті дәрілік нысандарына (мысалы, екі фазалы эмульсиялар) қатысты дәрілік нысанның құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлерінің немесе өндіріс процесінің өзгеруі дәрілік препараттың қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне әсер етуі мүмкін, сондықтан бағалау мен бақылау үшін маңызды. Дайын дәрілік нысанға әртүрлі компоненттерді қосу тәртібі, сондай-ақ

температура мен гомогенизация шарттары (мысалы, жылдамдық пен ұзақтық) сияқты өндіріс процесінің параметрлері маңызды болуы мүмкін.

91. Әдеттегі өндіріс процесінде сыни нүктелер әдетте бір фазалы жүйелерден екі немесе көп фазалы жүйенің пайда болуы және белсенді зат қосылатын нүкте болып табылады.

92. Белсенді заттың бөліну жылдамдығы, препараттың микроқұрылымы мен физикалық қасиеттері мен реологиялық профильдері масштабтауға әсер етуі мүмкін болғандықтан, аталған қасиеттердің өнеркәсіптік ауқымда тексерілуі өте маңызды.

93. Тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.Р.3.3 және 3.2.Р.3.4-бөлімдерінде модуль эквиваленттілікті бағалау үшін қажетті ақпарат көлемін қамтуы және өндіріс процесінің сыни және сыни емес параметрлерін қамтуы және өндіріс процесінің әзірленген деректерімен негізделуі керек.

94. Өндірістік циклдар арасындағы сақтау кезеңдерін және тұрақтылық пен басқа да тиісті деректерді тиісті зерттеулерді көрсете отырып, әртүрлі ерітінділер мен аралық материалдарды сақтау шарттарын көрсету және негіздеу қажет.

95. Көптеген оралмаған жергілікті қолданылатын дәрілік препараттар өндірілгеннен кейін бірнеше күн ішінде араластырылған кезде қалындайды. Мұндай жағдайларда оралмаған дәрілік препаратты өндіру мен дәрілік препаратты буып-түю арасындағы уақытша сегментті негіздеу талап етілуі мүмкін.

96. Сондай-ақ қолданылатын қаптаманың аралық өнімдерге, оралмаған дәрілік препаратты сақтауға және оны тасымалдауға (алып жүруге) жарамдылығын негіздеу қажет.

## **11. Орау (жабу) жүйесі (тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.Р.2.4-бөлімі)**

97. Орау (жабу) жүйесінің жарамдылығын талдау және негіздеу қажет. Мұндай талдау мен негіздеме материалдарды таңдауды, қолданылатын жерде ылғалдан, оттектен және жарықтан қорғауды, дәрілік препараттың орау (жабу) жүйесімен үйлесімділігін, дозалауды, қолданудың ыңғайлылығын және дәрілік препараттың қауіпсіздігін қамтуы тиіс.

98. Зарарсыздандырылған препараттарды бір рет қолданылатын контейнерлерге орау керек.

99. Егер қандай да бір бұйым дәрілік препаратпен бірге буып-түйілсе (мысалы, дәрілік препаратты өлшеуді (дозалауды) немесе қолдануды (апликациялауды) жеңілдету үшін) мұндай бұйымға тіркеу және сараптама қағидаларының 187-тармағында көрсетілген талаптар қолданылуы тиіс. Мұндай өнім мен дәрілік препарат арасындағы үйлесімділікті растау қажет, егер бұл өнім диспенсер қызметін атқарса, оның дәрілік препаратты дұрыс мөлшерлеу қабілетін растау қажет.

## **12. Микробиологиялық сипаттамалар (тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.Р.2.5-бөлімі)**



100. Дәрілік препараттардың осы тобының микробиологиялық тазалығы кейбір дәрілік препараттардың зақымдалған теріге жағылуы мүмкін екендігін ескере отырып, енгізудің басқа жолдары бар дәрілік препараттарға қатысты бірдей тәртіппен қамтамасыз етілуі тиіс. Дәрілік препараттар Одақтың Фармакопеясының 2.3.1.2 "Дәрілік препараттардың, фармацевтикалық субстанциялардың және оларды өндіруге арналған қосалқы заттардың микробиологиялық тазалығына қойылатын талаптар" жалпы фармакопеялық бабының талаптарына сәйкес келуі тиіс.

101. Дәрілік препараттың зарарсыздандырылуы, егер ол үлкен ашық немесе терең жараларда немесе айтарлықтай зақымдалған теріде қолдануға арналған болса, қажет. Зарарсыздандырылу инвазивті ем-шаралары алдында қолданылатын дәрілерге (мысалы, операция алдындағы тері антисептикіне), сондай-ақ суару ерітінділері түріндегі дәрілік препараттарға қажет.

102. Бірнеше рет қолдануға арналған контейнерлердегі зарарсыздандырылмаған дәрілік препараттарға қатысты дәрілік препараттың құрамына микробқа қарсы консервантты қосуды негіздеу қажет. Микробқа қарсы консерванттың пайдаланылатын концентрациясы ең аз болуы тиіс және Одақтың Фармакопеясының 2.3.1.1 "Микробқа қарсы консерванттардың тиімділігі" жалпы фармакопеялық бабының талаптарына сәйкес келуі тиіс. Көп фазалы дәрілік препараттар үшін әр фазада консерванттың ерігіштігі туралы деректерді ұсыну қажет.

### **13. Бақылау стратегиясы**

103. Дәрілік препараттардың осы тобын өндіру кезінде қолданылатын бақылау стратегиясы Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практикасы қағидаларының III бөлімінің II және III тарауларының талаптарына және дәрілік препараттарды фармацевтикалық әзірлеу саласындағы одақ органдарының актілеріне сәйкес келуге тиіс. Белсенді заттың бөлінуін, яғни оның *in vitro* шығарылуын немесе еруін және (егер бар болса) теріге *in vitro* енуін бақылау үшін қажетті сыни сапа көрсеткіштерін беру және талдау қажет.

104. Фармацевтикалық әзірленім сапа көрсеткіштері, дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамалары және оның клиникалық тиімділігі арасында байланыс орнатуға тиіс.

### **14. Ерекшеліктер (тіркеу дерекнамасының 3-модулінің P.5-бөлімі)**

105. Осы дәрілік препараттар тобына арналған ерекшелік жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияларға және химиялық синтездегі дәрілік препараттарға арналған ерекшеліктерге қатысты Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 7 қыркүйектегі шешімімен бекітілген Дәрілік препараттың сапасы

жөніндегі нормативтік құжатты жасау жөніндегі нұсқаулыққа № 1 қосымшаның талаптарына, Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2022 жылғы 4 қазандағы № 138 шешімімен бекітілген Қоспалардың құрамын бағалау және бақылау бөлігінде дәрілік заттарға зерттеулер (сынақтар) жүргізуге қойылатын талаптарға, сондай-ақ дәрілік нысанның әрбір түріне арналған Одақтың Фармакопеясының талаптарына сәйкес келуге тиіс.

106. Дәрілік препаратқа арналған ерекшелікте дәрілік препараттың физикалық, химиялық және микробиологиялық сапаға сынақтары және биофармацевтикалық сипаттамаларын бағалауды қамтуға тиіс, яғни дәрілік препараттың белгіленген сипаттамаларын бақылауды қамтамасыз етуге кепілдік беруі тиіс.

107. Дәрілік препарат сапасының тиімділігіне әсер етуі мүмкін мынадай кемшіліктерін бақылауды қамтамасыз ету қажет:

а) кристалдану;

б) синерезис (экстракция немесе сұйықтықты жұмсақ нысаннан ығыстыру);

в) дайын дәрілік препараттың контейнердегі біркелкі еместігі (оның компоненттерінің шөгуінен туындаған).

108. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттарға қатысты деградация өнімдерінің құрамының шегін белгілеу үшін ең жоғары тәуліктік дозаны есептеу қатты ауызша дәрілік препараттар немесе инъекцияға арналған дәрілік препараттар үшін жарамды әдістемелер бойынша орындалмайды. Стандартты есептеу әдістерінен ауытқуларды қауіпсіздік мәселелерін, сондай-ақ келесі факторларды ескере отырып негіздеу қажет:

а) емдеудің қажетті ұзақтығы және жергілікті қолданылатын дәрілік препараттың мөлшері әдетте қатты ауызша немесе инъекцияға арналған дәрілік препараттарға қарағанда көбірек өзгереді;

б) теріге қолданылатын дәрілік препараттарды қолданғаннан кейінгі экспозиция деңгейлері жүйелік экспозициясы бар дәрілік препараттарды қолданғаннан кейінгі экспозиция деңгейлерінен әлдеқайда аз болып саналады.

109. Зақымдалған теріге қолданылатын дәрілік препараттарға немесе ену күшейткіштері бар препараттарға қатысты қоспалардың болуы үшін жарамдылық өлшемшарттарын (деңгейлерін) есептеу кезінде неғұрлым қатаң сақтық шараларын қолдану қажет.

110. Егер ерекшелікке дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларын зерттеу үшін жарамдылық өлшемшарттары енгізілсе (яғни синтетикалық мембрананы қолдана отырып, белсенді заттың еруі, бөлінуі және (егер қолданылса) теріге енуін зерттеу), оларды клиникалық зерттеулер жүргізілген және қанағаттанарлық тиімділік пен қауіпсіздік белгіленген дәрілік препараттар сериясының деректері бойынша

негіздеу қажет. Егер клиникалық зерттеулердің деректерімен өзгеше негізделмесе және расталмаса, дәрілік препаратты шығару кезінде және жарамдылық мерзімінің (сақтау мерзімінің) соңында қолайлылық өлшемшарттары бірдей болуға тиіс.

#### **15. Дәрілік препараттың тұрақтылығы (тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2 Р.8-бөлімі)**

111. Дәрілік препараттың жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) бойы сапасы мен тұрақты сипаттамаларын қамтамасыз ету үшін жарамдылық мерзімін (сақтау мерзімін) белгілеу дәрілік препараттың физикалық, химиялық және микробиологиялық тұрақтылығына, сондай-ақ белсенді заттың *in vitro* шығарылуына немесе дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларының басқа сынақтарына негізделуге тиіс.

112. Дәрілік препараттың тұрақтылығына қауіп факторларын бағалау қажет (мысалы, тұндыру, бөлшектердің өсуі, кристалдық күйдің өзгеруі немесе термодинамикалық белсенділікке әсер етуі мүмкін белсенді заттың басқа сипаттамалары, эмульсиялық сипаттамалардың өзгеруі). Тиісті сынақтар дәрілік препаратқа арналған ерекшелікте көзделген сынақтарға қосымша тұрақтылықты зерттеуде дәрілік препараттың сапа ерекшелігіне енгізілуі тиіс.

113. Тұрақтылықты зерттеу кезінде дәрілік препаратты араластыру кезінде қоюлану және дәрілік препараттың белсенді затының микроқұрылымындағы өзгерістер сияқты параметрлерді (қауіп факторларын) да ескеру қажет.

114. Тұрақтылық бағдарламасы қатаң сақтау жағдайларының препаратқа әсерін бағалау үшін препаратты стресстік зерттеуді қамтуы тиіс (мысалы, кремдер мен эмульсиялар үшін температураның өзгеруінің циклдік жылдамдығы).

115. Тұрақтылықты зерттеудегі сапа сипаттамасы орау (жабу) жүйесінің жарамдылығын бағалауға мүмкіндік беретін сынақтарды қамтуы тиіс.

116. Тұрақтылықты зерттеу шеңберінде сақтаудың ерекше жағдайларының дұрыстығын растау қажет (мысалы, "мұздатпаңыз" шарттары).

117. Дайын дәрілік препарат үшін тұрақтылық бағдарламасы орындалуы тиіс. Бұл зерттеулердің емдеу ұзақтығын, дозалау режимін және қаптаманың сыйымдылығын ескере отырып, негізделген ұзақтығы болуы қажет. Тұрақтылыққа зерттеу жүргізудің орнына дәрілік препаратты қолдану жөніндегі нұсқаулыққа оның артық шығынын енгізуге немесе жарамдылық мерзімін (сақтау мерзімін) тым қысқа етіп белгілеуге жол берілмейді.

#### **V. Жергілікті қолданылатын дәрілік препараттар сапасының баламалылығы 1. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың сапа эквиваленттілігін негіздеудің жалпы тәсілі**

118. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеу осы зерттеу шеңберінде дәрілік препараттың қауіпсіздігіне, тиімділігіне және

сапасына қатысты аспектілер талданған жағдайда емдік эквиваленттіліктің клиникалық зерттеулерінің орнына салыстыру препараттарына қатысты олардың емдік эквиваленттілігін негіздеу үшін қолдануға жол беріледі.

119. Құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлері бойынша қарапайым дәрілік нысандарға (мысалы, бір фазалы ерітінділер, гельдер, жақпа май) қатысты сапаға қатысты эквиваленттілікті көрсетуге ғана рұқсат етіледі (яғни кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілікті қолдану).

120. Құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлері бойынша неғұрлым күрделі дәрілік нысандарға немесе құрамында белсенді заттың биожетімділігіне немесе дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларына тікелей әсер етуі мүмкін қосалқы заттары бар дәрілік нысандарға қатысты, әдетте, ену кинетикасының және (егер қолданылса) фармакодинамиканың эквиваленттілігін қосымша зерттеу талап етіледі.

121. Дәрілік нысанның құрамы, фармацевтикалық-технологиялық параметрлері және дәрілік препараттың дозасы эквиваленттік зерттеулер мен олармен байланысты аналитикалық әдістер жеткілікті сезімтал, кемсітетін, ену кинетикасының өлшенетін параметрі (параметрлері) немесе сандық сипаттауға болатын фармакодинамикалық параметрі (параметрлері) үшін дұрыс және дәл болатындай болуы тиіс.

122. Осы Талаптардың 119 – 121-тармақтарында көрсетілген тәсілдер дәрілік препараттар үшін қолданылмайды:

а) тар терапевтік индексі бар;

б) дозаға тәуелді жүйелік уыттылығы бар (баламалы жүйелік экспозиция фармакокинетикалық биоэквиваленттіліктің стандартты зерттеулерінің көмегімен белгіленетін жағдайларды қоспағанда);

в) анықталмаған немесе түсініксіз механизмдермен (мысалы, еріту, босату, диффузия және ену кинетикасы), олардың көмегімен белсенді ингредиент өзінің іс әрекетін жүзеге асыру орнына жетеді;

г) қолдану тәсілі салыстыру препаратын қолдану тәсілімен сәйкес келмейді;

д) сапа көрсеткіштерін бағалау тұрғысынан толық сипаттау мүмкін емес (мысалы, дәрілік форманың құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлерінің күрделілігіне, әдіснамалық шектеулерге байланысты);

е) ену кинетикасының сандық сипатталатын параметрлерін немесе фармакодинамикалық параметрлерін жеткілікті негізділікпен өлшеу мүмкін емес (мысалы, шектеулі диффузияға немесе сынақ әдістерінің сезімталдығына байланысты);

ж) оларға қатысты ену *in vitro* және *in vivo* немесе фармакодинамика кинетикасын зерттеу күтілетін баламалы клиникалық жауаптың (мысалы, ашық жаралар мен жараларды емдеу үшін қолданылатын дәрілік препараттар) болжамын жеткілікті сенімділікпен орындамайды немесе орындауға мүмкіндік бермейді.

123. Осы Талаптардың 122-тармағында көрсетілген дәрілік препараттар топтары үшін терапевтік эквиваленттілікке клиникалық зерттеулер жүргізу қажет.

## **2. Кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілік (жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттар сапасының баламалылығын негіздеуге кеңейтілген тәсіл)**

124. Эквиваленттілікті дәлелдеу зерттелетін дәрілік препараттың сапасы туралы салыстырмалы деректерді салыстыру препаратының тиісті деректерімен ұсынуды талап етеді. Осыған байланысты дәрілік препараттың сапа сипаттамаларының эквиваленттілігін сипаттау және негіздеу кезінде өтініш беруші тіркеу дерекнамасында осы Талаптардың 72-74 және

161-169-тармақтарында көзделген мәліметтерді ұсынуға тиіс.

125. Дәрілік препараттың дәрілік түрін, сапалық және сандық құрамын, микроқұрылымы мен физикалық қасиеттерін, биофармацевтикалық сипаттамаларын (мысалы, еріту, *in vitro* босату сынағы және қолдану тәсілі) салыстыру қажет. Ұшпа еріткіш негізіндегі жергілікті дәрілік препараттарға қатысты осы препаратты қолдану кезінде түрлендіру деректерін салыстыру қажет.

126. Дәрілік препараттар сапасының эквиваленттілігін құрамы мен өндіріс тәсілі бойынша өнеркәсіптік серияларға ұқсас немесе оларға жақын дәрілік препарат серияларында бағалау қажет. Егер өндіріс процесінде және жабдықта өзгерістер болмаса және масштабтау препараттың сапасына әсер етпейтіндігі туралы дәлелдер ұсынылса, онда дәрілік препараттың сипаттамаларын белгілеу және оны салыстыру препаратымен салыстыру мақсаттары үшін балама нұсқа ретінде көлемі өнеркәсіптік ауқымдағы серия көлемінің кемінде 1/10 бөлігін құрайтын тәжірибелік-өнеркәсіптік ауқымдағы серияларды пайдалануға рұқсат етіледі.

127. Дәрілік препаратты тіркеуге өтініш берген кезде өтініш берушінің өзі өндірген дәрілік препараттың қолжетімді өкілдік серияларының шектеулі саны бар екеніне қарамастан, тіркеу деректерінде зерттелетін дәрілік препараттың және салыстыру препаратының кемінде үш түрлі сериясын салыстыру нәтижелерін ұсыну қажет.

128. Статистикалық бағалауды орындау мүмкіндігі үшін дәрілік препарат үлгілерінің саны әрбір экспериментте өлшеу сериясына кемінде 12 бірлікті құрауы тиіс.

129. Алынған деректер сондай-ақ дәрілік препараттың сипаттамалары өндіруші көрсеткен дәрілік препараттың жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) бойы тұрақты және баламалы болып қалатынын растауға тиіс.

## **3. Кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілік қолайлылық өлшемшарттары**

130. Осы Талаптардың 131 – 134-тармақтарында көрсетілген барлық шарттар орындалған жағдайда зерттелетін препарат пен салыстыру препараты арасында кеңейтілген фармацевтикалық баламалылықты қолдануға жол беріледі.

131. Дәрілік нысанның сәйкестігі қамтамасыз етілуге тиіс, яғни зерттелетін дәрілік препараттың ерітіндідегі белсенді заттың күйі немесе салыстыру препараты сияқты араласпайтын фазалары бірдей дәрілік нысаны болуға тиіс.

132. Зерттелетін дәрілік препараттың және салыстыру препаратының сапалық және сандық құрамының ұқсастығы мынадай факторларды ескере отырып қамтамасыз етілуге тиіс:

а) белсенді заттың құрамы мен оның тұзды түрі бірдей болуы тиіс;

б) олардың тазалық сыныбын қоса алғанда, қосалқы заттардың сапалық құрамы және қажет болған жағдайда қосалқы заттардың сандық құрамы бірдей болуы тиіс (егер өтініш беруші өзге тәсілдің мүмкіндігін негіздемесе). Сонымен қатар, барлық жағдайларда функциясы белсенді заттың ерігіштігіне, термодинамикалық белсенділігіне немесе биожетімділігіне әсер ететін қосалқы заттар және дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамалары сапалы түрде бірдей болуы тиіс. Қосалқы заттардың номиналды сандық құрамы бірдей болуға немесе  $\pm 5\%$ -дан аспауға тиіс. Мысалы, егер қосалқы зат салыстыру препаратында массасы бойынша  $2\%$  мөлшерінде болса, оның зерттелетін препараттағы рұқсат етілген мазмұн диапазоны препараттың массасы бойынша  $1,9-2,1\%$ -ды құрайды;

в) негізгі функциясы дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларын қамтамасыз етумен немесе оны енгізумен байланысты емес қосалқы заттар (мысалы, антиоксиданттар, микробқа қарсы консерванттар, дәрілік форманың құрамында өзге де функциялары жоқ бояғыштар немесе ерігіштігіне әсер ететін қандай да бір әсер сияқты қосалқы заттар) үшін сапалық құрамдағы айырмашылыққа жол беріледі, белсенді заттың термодинамикалық белсенділігі немесе биожетімділігі және дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамалары). Дәрілік препараттың құрамындағы қосалқы заттарды салыстыру препаратының құрамымен салыстырғанда ауыстыруды орындау кезінде әдеттегі мөлшерде кеңінен қолданылатын (жалпы қабылданған, стандартты) қосалқы заттарды қолдануға жол беріледі, бұл ретте тіркеу дерекнамасының құрамында дәрілік препараттың биожетімділігі және (немесе) ерігіштігі сипаттамаларына әсер ететін ықтимал өзара іс-қимылдарға талдау жасау қажет;

г) парафиннің қосалқы гомолог заттарын, егер олар тасымалдаушы немесе жұмсартқыш зат қызметін атқарса және әсер етуші заттың ерігіштігіне, термодинамикалық белсенділігіне немесе биожетімділігіне және дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларына әсер етпесе, пайдалануға жол беріледі;

д) осы тармақтың "в" және "г" тармақшаларында көрсетілген қосалқы заттар үшін олардың номиналды сандық құрамын қосалқы заттар үшін көрсетілгеннен  $\pm 10\%$  шегінде ажыратуға жол беріледі;

е) зерттелетін дәрілік препараттың құрамына енгізілген баламалы қосалқы зат жергілікті төзімділікке немесе қауіпсіздікке әсер етпеуге тиіс. Мұндай көмекші

Заттардың ерігіштігіне, термодинамикалық белсенділігіне әсер ететін басқа функциялары немесе әсері жоқ екенін растау қажет. Өнімнің дәрілік препаратының биофармацевтикалық сипаттамалары. Мұндай жағдайларда биоөвейверді негіздеу мүмкін емес және оны қолдануға жол берілмейді.

133. Зерттелетін дәрілік препараттың қолайлылық өлшемшарттарына сәйкестігі қамтамасыз етілуге тиіс:

а) сапаның сандық көрсеткіштері үшін зерттелетін препарат пен салыстыру препаратының орташа айырмасы үшін 90% сенімділік аралықтары эксперименттік деректердің таралуы қалыпты таралу заңына сәйкес келген жағдайда салыстыру препаратының тиісті сапа көрсеткіштерінің орташа мәндерінің  $\pm 10\%$ -ына тең жарамдылық өлшемшартының шегінде болуға тиіс;

б) зерттелетін препарат пен салыстыру препаратының сапалық көрсеткіштерін бағалау нәтижелері бірдей болуы тиіс.

134. Зерттелетін дәрілік препаратты қолдану тәсілінің салыстыру препаратын қолдану тәсілінің ұқсастығы қамтамасыз етілуге тиіс. Қолдану тәсілі және қолдану үшін пайдаланылатын бұйымдар (дозалау, препаратты қолдану) ұқсас болуы және зерттелетін препараттың және оларды қолдану кезінде салыстыру препаратының бірдей дозаларын жеткізуді қамтамасыз етуі тиіс. Егер қолдану процесінде дәрілік препараттың түрленуі орын алса, зерттелетін препарат пен салыстыру препаратының қалдықтары кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілік тұрғысынан өз сапасы бойынша баламалы болып қалуға тиіс.

## **VI. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың тиімділігіне қатысты эквиваленттіліктің дәлелі 1. Тиімділіктің эквиваленттілігін зерттеу әдістері**

135. Клиникалық терапевтік зерттеудің орнына эквиваленттік зерттеулер жүргізу үшін келесі әдістер қолданылады:

а) ену кинетикасын зерттеу:

осы Талаптарға № 2 қосымшаға сәйкес *in vitro* теріге енуді зерттеу;

№ 3 қосымшаға сәйкес әдістемеге сай мүйізді қабаттың сынамаларын алу (жабысқақ жолақпен қырып алу);

фармакокинетикалық биоэквиваленттілікті зерттеу.

Аталған зерттеулер зақымдалмаған теріге қолданылатын дәрілік препараттардың белсенді затының ену кинетикасының эквиваленттілігін анықтауға мүмкіндік береді.

Адамның қатысуымен фармакокинетикалық биоэквиваленттілік бойынша зерттеулер, егер белсенді зат сандық түрде анықталатын жүйелік биожетімділікке ие болса, жүргізілуі тиіс. Теріге *in vitro* ену зерттеулері қабылдаушы аналитикалық жасушада сандық анықтауға мүмкіндік беретін белсенді зат тері арқылы таралатын

жағдайларда жүргізілгені жөн. Мүйіз қабатының үлгілерін алу (жабысқақ жолақпен қырып алу) белсенді заттың мүйіз қабаты арқылы жеткілікті мөлшерде анықталатын диффузиясы байқалған жағдайларда жүргізіледі.

Микродиализ және конфокальды романов микроскопиясы сияқты басқа зерттеу әдістері эквиваленттік анықтамалық деректерді алу үшін пайдалану үшін жеткілікті зерттелмеген, бірақ көмекші рөл атқаруы мүмкін;

б) фармакодинамикалық зерттеулер:

кортикостероидтарға арналған вазоконстрикциялық талдау;

антисептикалық және микробқа қарсы препараттарды зерттеу.

Бұл зерттеулер зақымдалмаған теріге қолданылатын дәрілік препараттардың белсенді затының фармакодинамикалық белсенділігінің эквиваленттілігін анықтауға мүмкіндік береді. Басқа препараттарға қатысты фармакодинамикалық зерттеулер эквиваленттік анықтамалық деректерді алу үшін жеткіліксіз пайдаланылды, бірақ көмекші рөл атқаруы мүмкін. Модель жеткілікті дәрежеде жарамды болуы керек және оның емдік жағдаймен байланысы көрсетілуі тиіс.

## **2. Биоэквиваленттілікті негіздеу кезінде ескерілетін жалпы факторлар Өзгергіштік мәселелері**

136. Зерттеу шарттары зерттелетін препараттармен байланысты өзгергіштікті қоспағанда, барлық әсер етуші факторлардың өзгергіштігін азайту үшін стандартталуы тиіс. Зерттеу рәсімдерін әзірлеу және оңтайландыру үшін пилоттық зерттеулер жүргізілуі тиіс.

137. Бір дозаны қолданатын зерттеулерде препаратты қолдану өзгергіштіктің маңызды көзі болып табылады. Дозаны қолдану рәсімі (және мүйізді қабатының сынамаларын алу кезінде сынама алу рәсімі (жабысқақ жолақпен қырып алу)) мынадай талаптарға сай болуы тиіс:

а) орындауға ыңғайлы болу;

б) зерттеу рәсімдерінде егжей-тегжейлі сипатталуы тиіс;

в) салыстыру препаратының жалпы сипаттамасында көрсетілген дәрілік препаратты қолдану рәсіміне сәйкес келуі;

д) мұқият бақылануы (мысалы, арнайы жаттығудан өткен бір немесе бірнеше медициналық қызметкерді қолдану немесе ем-шараға тарту үшін трафареттерді қолдану арқылы);

е) тексеруден өтуі;

д) дәрілік препараттың нақты қолданылған дозасын біржақты анықтауға мүмкіндік беру.

138. Зерттеудің ұзақтығы диффузияны сандық бақылауға мүмкіндік беру үшін жеткілікті болуы керек, бірақ кинетикалық профильдерге жылжуды енгізе отырып, табиғи түрде пайда болуы мүмкін зерттеу жағдайларындағы өзгерістерді азайту үшін



оңтайлы шектеулі болуы тиіс (мысалы, десквамация, терінің тұтастығын жоғалту, кері диффузия, кездейсоқ жоғалту немесе қолданылған дозаны ауыстыру).

139. Эквиваленттілікті зерттеу әдістері бір типті орындау үшін бірнеше қиын кезеңдерді қарастыратындықтан, зерттеулерді арнайы дайындықтан өткен тәжірибелі қызметкерлер жүргізуі және зерттеу хаттамасына және зерттеу орталығының сапаны қамтамасыз ету жүйесінің талаптарына қатаң сәйкес орындалуы тиіс.

140. Теріге *in vitro* ену және мүйіз қабатының үлгілерін алу (жабысқақ жолақпен қырып алу) зерттеулері зерттелетін дәрілік препарат пен салыстыру препаратына тең келмейтін теріс бақылауды қамтуы тиіс.

141. Қиыспалы зерттеу дизайнының көмегімен терінің жеке немесе халықаралық өзгергіштігін азайту қажет.

142. Теріге *in vitro* ену және мүйіз қабатының үлгілерін алу (жабысқақ жолақпен қырып алу) бойынша зерттеулер жүргізген кезде зерттелетін препаратты, салыстыру препаратын және теріс бақылауды еріктілердің бір тобында немесе донорлық теріде зерттеу қажет.

143. Төмен дозалы және диффузиясы шектеулі дәрілік препараттарға қатысты үлгілерде күтілетін белсенді заттың өте төмен концентрациясы өзгергіштіктің маңызды көзі болуы мүмкін. Сезімтал аналитикалық әдістерді қолдану қажет (мысалы, тандемдік масс-спектрометриямен хроматография).

144. Талдамалық әдістемелер Қағидаларға № 6 қосымшаға сәйкес валидациялануы тиіс.

### **Дәрілік препараттың дозасы**

145. Эквиваленттік зерттеулерде қолданылатын дәрілік препараттың дозасы мыналарды:

- а) қолданылатын белсенді заттың массасын;
- б) қолданылатын дәрілік препараттың массасын немесе көлемін;
- в) қолдану учаскесін (аймағын);

г) салыстыру препаратының жалпы сипаттамасында көрсетілген доза шамасын ескере отырып негізделуге тиіс.

146. Қолдану учаскесі (аймағы) дәрілік препараттың әсер етуші затының сіңіру көрсеткіштерін сандық бағалауды қамтамасыз етуге мүмкіндік беруге тиіс. Егер бұл талдау әдістемесінің талап етілетін аналитикалық сезімталдығын қамтамасыз ету қажеттілігіне байланысты болса және зерттеу субъектілерінің қауіпсіздігі тұрғысынан алаңдаушылық туғызбаса, қолдану учаскесі (аймағы) салыстыру препаратының жалпы сипаттамасында көрсетілген қолдану учаскесінің мөлшерінен асып кетуіне жол беріледі.

147. *In vivo* зерттеулер жүргізу кезінде дәрілік препаратты қолдану үшін тері учаскесін (аймағын) таңдауды негіздеу қажет.

## **Зерттеу субъектілерінің іріктеме өлшемдері**

148. Зерттеу субъектілерінің саны іріктеме мөлшерінің тиісті есебіне негізделуі және кемінде 12 адам болуы тиіс.

149. Теріге ену зерттеулерін *in vitro* жүргізу кезінде тері донорларының саны, егер өтініш беруші негіздесе, 12 адамнан кем болуы мүмкін.

150. Теріге *in vitro* ену және мүйіз қабатының үлгілерін алу (жабысқақ таспамен қырып алу) бойынша зерттеулер жүргізу кезінде зерттеудің репликативті дизайнын қолдану қажет. Зерттелетін дәрілік препараттардың (зерттелетін препарат және салыстыру препараты) және бақылау өнімдерінің әрқайсысы үшін анықтамалардың ең аз саны кемінде 24 болуы тиіс.

151. Әрбір зерттеу субъектісі немесе қайталануы үшін уақыт нүктелерінің саны мен сынама алу жиілігі белсенді заттың кинетикалық профилін сипаттау және эквиваленттік параметрлерді анықтау үшін жеткілікті болуға тиіс.

## **Қолайлылық өлшемшарттары**

152. Эквиваленттілік параметрлері, егер өтінім беруші жарамдылық өлшемшарттарының өзге шегін негіздемесе, зерттелетін орташа препараттың салыстыру препаратына қатынасы үшін 90% сенімділік аралығы 80,00 – 125,00%-ға тең аралықта болған жағдайда, қолайлылық аралықтарына сәйкес келеді.

153. 90% сенімділік аралығы үшін қолайлылық өлшемшарттарының шегін кеңейтуге (ең жоғары 69,84 – 143,19%-ға дейін), егер клиникалық негізделген болса, дозасы төмен және диффузиясы шектеулі дәрілік препараттар үшін байқалатын жоғары жеке немесе доноршілік өзгергіштік жағдайында жол беріледі. Қолайлылықтың кеңейтілген өлшемшарттарын бағалау Қағидалардың III бөлімінің 11-кіші бөліміне сәйкес орындалады.

## **Зерттеу зертханаларында жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың эквиваленттілігін бағалау кезінде сапаны қамтамасыз ету**

154. Зерттеуді орындаушы зертхана қызметкерлерінің биоаналитикалық зерттеулер саласында қажетті біліктілікке ие болуын және зертханада мыналарды көздейтін тиімді сапа жүйесін енгізуді қамтамасыз ету қажет:

а) зертхананың сапа жүйелерінің біріне сәйкестігі туралы декларация;

б) зертхананың техникалық жарактандырылуына және нәтижелерін құжаттай отырып, пайдаланылатын әдістердің дұрыстығына қатысты сапа жүйесінің тұрақты ішкі аудиттерін жүргізу;

в) сынақ жүргізілетін мемлекеттің заңнамасында белгіленген тәртіппен персоналдың біліктілігін растау.

### 3. Ену кинетикасын зерттеу әдістері

155. Белсенді заттың теріге ену кинетикасын зерттеу үш әдістің бірімен жүзеге асырылады:

осы Талаптарға № 2 қосымшаға сәйкес теріге енуді *in vitro* зерттеу;

осы Талаптарға № 3 қосымшаға сәйкес мүйізді қабаттың сынамаларын алу (жабысқақ таспамен қырып алу);

фармакокинетикалық биоэквиваленттілікті зерттеу.

### 4. Фармакодинамикалық зерттеулер Кортикостероидтар

156. Кортикостероидтар үшін вазоконстрикция талдауын (№4 қосымшаға сәйкес жүргізіледі) биоэквиваленттілікті зерттеуді ауыстыру ретінде тіркеу деректерінде ұсынуға жол беріледі.

#### Тері антисептиктері

157. Тері антисептикалық препараттарының сапасы мен белсенділігінің көрсеткіштері Одақ Фармакопеясының 2.3.1.1. "Микробқа қарсы консерванттардың тиімділігі" (203010001) бабының талаптарына сәйкес болуы тиіс.

158. Егер салыстыру препаратының жалпы сипаттамасында зерттелетін антисептикалық препаратты қолдану тәсілі анық көрсетілмесе немесе қолдану тәсілі салыстыру препаратын қолдану тәсіліне қатысты жаңа болса, еріктілерде *in vivo* зерттеулер жүргізу қажет. Мұндай зерттеулер шеңберінде еріктінің эндогендік флорасы терінің антисептикалық препараттармен өңделгенге дейін және одан кейін зерттеледі. Log-бірліктерінде көрсетілген КҚБ көрсеткіштерін төмендету эквиваленттілігінің өлшемшарттарын өтініш беруші негіздеуі тиіс.

159. Егер антисептикалық дәрілік препарат инвазивті медициналық рәсімдерді жүргізу алдында қолдануға арналған болса, Одақ органдарының санитариялық шаралар саласындағы актілерінің немесе мүше мемлекеттердің тиісті актілерінің талаптарына сәйкес орындалған осындай антисептикалық дәрілік препаратты бағалау нәтижелерін ұсынуға жол беріледі.

#### Тері инфекцияларын емдеуге арналған микробқа қарсы препараттар

160. Дәрілік препараттың инфекциялық дозамен егілген теріге антисептикалық әсерінің эквиваленттілігін және оны кейіннен *in vitro* деколонизациялауды зерттеу нәтижелерін антисептикалық дәрілік заттардың әсер ету тиімділігінің эквиваленттілігінің дәлелі ретінде осындай зерттеулерді тиісті валидациялау кезінде басқа эквиваленттік зерттеулердің нәтижелерімен бірге ұсынуға жол беріледі.

## **VII. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың қауіпсіздігіне қатысты эквиваленттілік**

161. Дәрілік препараттың белгілі белсенді ингредиенті және оның құрамында тек жақсы зерттелген қосалқы заттар пайдаланылған жағдайда, қауіпсіздік пен жергілікті төзімділік ғылыми медициналық деректер негізінде расталуы мүмкін.

162. Егер мұндай дәрілік препараттар үшін сапа көрсеткіштеріне қатысты эквиваленттілік көрсетілген жағдайда қауіпсіздіктің эквиваленттілігі мен жергілікті төзімділікке зерттеулер ұсыну талап етілмейді.

163. Ену кинетикасының эквиваленттілігін зерттеуде белгіленген эквиваленттілікті салыстыру препаратының әсер етуші затының мөлшеріне ұқсас зерттелетін дәрілік препаратты қолдану кезінде әсер ету орнына және (немесе) жүйелік айналымға жететін әсер етуші заттың мөлшері растау ретінде пайдалануға жол беріледі.

164. Жергілікті әсер ету орны бар, белсенді ингредиенті жүйелі биожетімділігі бар жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттарға қатысты биоэквиваленттілікті зерттеу тиімділіктің де, қауіпсіздіктің де дәлелі болып табылады.

165. Осы бөлімнің ережелері дозаға тәуелді жүйелік уыттылығы бар дәрілік препараттарға қатысты қолданылмайды. Дәрілік препараттардың осы тобы үшін жергілікті төзімділік пен клиникалық қауіпсіздікті зерттеу қажет. Егер мұндай дәрі-дәрмектер үшін жүйелік экспозиция өлшенсе және ол салыстыру препаратынан жоғары емес деген қорытынды жасауға мүмкіндік берсе, осы препараттардың жүйелік фармакокинетикасының профильдерінің ұқсастығын көрсететін биоэквиваленттік зерттеулер жүргізу жеткілікті.

## **VIII. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттар үшін биоэквиваленттілікті растаудың нақты хаттамалары**

166. Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттар үшін биоэквиваленттік зерттеулердің ерекше хаттамаларын (бұдан әрі – зерттеудің ерекше хаттамасы) әзірлеу және биоэквиваленттік зерттеулерді таңдау кезінде мынадай факторлар ескерілуге тиіс:

а) дәрілік препараттың дәрілік түрі;

б) дәрілік препараттың дәрілік түрінің құрамы және фармацевтикалық-технологиялық параметрлері;

в) белсенді заттың еруі және бөлінуі;

г) белсенді заттың теріге және әсер ету орнына диффузиясы.

167. Зерттеу әдістері мен олардың қолайлылық өлшемшарттары енгізілген дайындалған нақты зерттеу хаттамасын ұсыну және негіздеу қажет. Мұндай хаттама биоэквиваленттілік зерттеулерін жүргізу басталғанға дейін дайындалуы тиіс. Дәрілік препарат бойынша барлық қолда бар оң және теріс деректерді ұсыну қажет.

168. Дәрілік препаратты зерделеу нәтижелері бойынша биоэквиваленттілік туралы қорытынды, егер алынған зерттеу нәтижелері зерттеудің нақты хаттамасында белгіленген априорлық жарамдылық өлшемшарттарына қатаң сәйкес келсе, жасауға жол беріледі.

169. Арнайы зерттеу хаттамасында мыналар болуы тиіс:

а) терапевтік эквиваленттілікке клиникалық зерттеу жүргізудің мүмкін еместігін негіздеу;

б) дәрілік препаратқа осы Талаптардың ережелерін қолдануға жол берудің негіздемесі;

в) дәрілік препараттың қауіпсіздігіне қатысты эквиваленттік зерттеулерді орындау мүмкін еместігінің негіздемесі;

г) дәрілік препаратты кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілігі мен қолдану тәсілінің эквиваленттілігін зерттеу нәтижелері;

д) ену кинетикасының эквиваленттілігін тиісті зерттеу нәтижелері, егер белсенді заттың тері арқылы диффузиясы тиімділікті жүзеге асыру үшін қажет болса және зерттеу (зерттеу) әдісін таңдау негіздемесі. Балама ретінде ену кинетикасының эквиваленттілігін зерттеу мүмкін невожможстігінің негіздемесін ұсынуға рұқсат етіледі;

е) Егер мұндай зерттеулерді жүргізу осы белсенді зат үшін мүмкін болса және дәрілік препараттың эквиваленттілігін бағалау тұрғысынан негізделген болса фармакодинамикалық зерттеулердің нәтижелері. Зерттеудің инновациялық әдістемелерін, егер олар тиісті түрде әзірленсе және валидацияланса, пайдалануға жол беріледі.

#### **IX. Биовейверлер 1. Биофармацевтикалық сыныптау жүйесіне негізделген биовейвер**

170. Ену кинетикасының немесе фармакодинамиканың эквиваленттілігі туралы деректерді ұсыну қажеттілігінен бас тарту мыналарға қатысты қолайлы:

а) құрамы бойынша қарапайым және фармацевтикалық-технологиялық параметрлері бойынша бір фазалы негіздегі дәрілік нысандар, онда белсенді зат ерітіндіде немесе суспензияда болады (мысалы, тері ерітінділері, бір фазалы гельдер мен жақпа, тері суспензиялары);

б) тек қана белсенді затты тері бетіне сіңірусіз жағуға арналған дәрілік препараттар. Мұндай жағдайларда кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілікті зерттеу нәтижелері, соның ішінде гельдер, жақпамайлар мен суспензиялар үшін белсенді заттың *in vitro* шығарылуы және енгізу эквиваленттілігін зерттеу нәтижелері жеткілікті.

171. Егер дәрілік препарат:

а) құрамында белсенді заттың биожетімділігіне, дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларына әсер ететін немесе белсенді заттың енуін күшейтетін қосалқы заттар бар;

б) құрамында күрделі құрылымның қосалқы заттары бар, олар үшін өндірістің әртүрлі тәсілдері немесе тазалық сыныптары *in vivo* дәрілік препараттың биофармацевтикалық сипаттамаларына немесе белсенді заттың тұрақтылығына әсер етуі мүмкін;

в) салыстыру препаратынан ерекшеленетін қосалқы заттардың сапалық жағынан басқа құрамы бар болған жағдайда тиімділікке қатысты эквиваленттік зерттеулер қажет

172. Биоэквиваленттік зерттеулердің деректерін ұсыну, егер дәрілік препараттардың жергілікті әсер ету орны болса және белсенді зат сандық түрде өлшенетін жүйелік биожетімділікке ие болса, талап етіледі.

## **2. Дозалар биовейвері**

173. Егер тіркелуге зерттелетін дәрілік препараттың бірнеше дозасы мәлімделсе, әр түрлі дозалардағы дәрілік препараттар арасындағы ықтимал айырмашылықтарды анықтауға қатысты ең сезімтал бір ғана дозаның биоэквиваленттілігін анықтау жеткілікті.

174. Егер қосымша дозалау (дозалау) үшін биовейверді қолдану талап етілсе, мынадай талаптардың барлығы орындалуы тиіс:

а) зерттелетін дәрілік препараттардың әртүрлі дозалары бір өндірістік процестің көмегімен жүргізіледі;

б) зерттелетін дәрілік препараттардың әртүрлі дозалары бірдей сапалық құрамға ие;

в) зерттелетін дәрілік препараттардың әртүрлі дозаларының сапалық және сандық құрамы салыстыру препараттарының әртүрлі дозаларына баламалы;

г) зерттелетін дәрілік препарат пен салыстыру препараты арасындағы барлық дозаларға қатысты кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілік белгіленді.

## **Х. Тіркеуден кейінгі өзгерістер**

175. Тіркеуден кейінгі кез келген ұсынылған өзгеріс жағдайында оның дәрілік препараттың қауіпсіздігіне, тиімділігіне және сапасына әсерін анықтау үшін тәуекелді бағалауды орындау қажет.

176. Тәуекелді бағалауды жүргізу кезінде дәрілік препаратты өндірудің бастапқы құрамы мен тәсіліне қатысты тіркеуден кейінгі өзгерістердің жинақталуына байланысты тәуекелдерді талдау қажет.

177. Дәрілік препараттың қауіпсіздігіне, тиімділігіне және сапасына елеулі әсер ететін ретінде мынадай өзгерістер қарастырылады:

а) әсер етуші заттың физика-химиялық күйінің және (немесе) термодинамикалық белсенділігінің өзгеруі;

б) еріту сипаттамаларына, *in vitro* босату сипаттамаларына, *in vitro* дәрілік препараттың ену кинетикасының сипаттамаларына әсер ететін өзгеріс;

в) өндіріс процесінің өзгеруі (мысалы, процестің сыни параметрінің өзгеруі).

178. Эквиваленттік зерттеулер жүргізу кезінде тіркеуден кейінгі өзгерістерді негіздеу үшін қазіргі уақытта тіркелген және медициналық қолдануға рұқсат етілген дәрілік нысанның белгілі бір құрамымен және фармацевтикалық-технологиялық параметрлерімен, өндіріс процесімен, қаптама түрімен және т.б. салыстыру препараты пайдаланылуы тиіс.

179. Егер ұсынылып отырған өзгеріс дәрілік нысан үшін кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттіліктің қолайлылық өлшемшарттарына, сондай-ақ дәрілік препараттың сапалық және сандық құрамына сәйкес келсе, зерттеудің негізделген әдістері мен жарамдылық өлшемшарттарының шегін көрсете отырып, дәрілік препаратқа тән эквиваленттілік хаттамасын пайдалана отырып, осындай дәрілік препараттың эквиваленттілігін осы талаптарға сәйкес растау жеткілікті.

180. Егер ұсынылып отырған өзгеріс дәрілік нысанға немесе сапалық және сандық құрамға арналған кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттіліктің қолайлылық өлшемшарттарына сәйкес келмесе, биоэквиваленттілік тиісті клиникалық зерттеуді қолдану арқылы көрсетілуі тиіс.

181. Барлық жағдайларда өзгеріс бастапқы (референттік) дәрілік препараттың сериялары туралы тиісті өкілдік деректермен және сапаның барлық сыни көрсеткіштерінің болжамды өзгеруі туралы деректермен негізделуге тиіс.

Теріге жағу кезінде және жергілікті қолданудың өзге де тәсілдерінде жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың сапасы мен биоэквиваленттілігіне қойылатын талаптарға  
№ 1 ҚОСЫМША

### ***In vitro* (IVRT) босатуға арналған зерттеулер ӘДІСТЕМЕСІ 1. Жалпы талаптар**

Осы әдістеме дәрілік препараттардың (мысалы, кремдер немесе жақпамайлар) және суспензиялардың жұмсақ дәрілік нысандары үшін *in vitro* (IVRT) босатуға зерттеулер жүргізу жөніндегі нұсқаулықты қамтиды.

IVRT зерттеу әдістемесі жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың мынадай дәрілік түрлерінен әсер етуші заттардың шығарылуын зерделеу кезінде қолданылмайды:

ерітінді түріндегі қарапайым сұйық дәрілік нысандар;

жергілікті қолдануға арналған ұнтақтар;

жергілікті қолдануға арналған басқа стандартты емес дәрілік нысандар (мысалы, көбік).

Диффузиялық аналитикалық жасушаларды қолдана отырып, "жалған шексіз" дозаланған IVRT зерттеуі зерттелетін дәрілік препараттан белсенді заттың бөліну жылдамдығы мен дәрежесін бағалайды.

IVRT зерттеуінде мынадай параметрлерді анықтау қажет:

белсенді заттың бөліну жылдамдығы ( $R$ ): координаттарда құрылған босатылған белсенді заттың жинақталу қисығының сызықтық учаскесінің көлбеу бұрышының тангенсі; белсенді заттың бөліну уақытының квадрат түбіріне байланысты белсенді заттың шығарылуының (жинақталуының) кумулятивті пайызы. Егер белсенді затты босату профилінің сызықтық учаскесін алу мүмкін болмаса IVRT зерттеуі жарамсыз деп танылады;

босату профилінің сызықтық учаскесінде үлгілерді алудың соңғы уақыт нүктесінде босату бетінің ауданына әсер етуші заттың массасының бірліктерімен көрсетілген босатылған әрекет етуші заттың ( $A$ ) жинақталған мөлшері;

шығаруды кешіктіру уақыты (егер бар болса).

IVRT зерттеуі дәрілік препараттың *in vivo* әрекетін модельдемейді, бірақ белсенді заттың шығарылу жылдамдығы ( $R$ ) сапаның маңызды көрсеткіші болып табылады, егер өндіруші басқаша негіздемеген болса, дайын дәрілік препараттың шығарылу ерекшелігінде және жарамдылық мерзімінің (сақтау мерзімінің) соңында көрсетілуі тиіс.

*In vitro* босату өлшемшарттарының шегі клиникалық зерттеулерден өткен және қанағаттанарлық тиімділігі немесе эквиваленттілігі көрсетілген дәрілік препарат сериялары үшін жүргізілген *in vitro* босату зерттеуіне сәйкес негізделуі тиіс.

Шығарылым ерекшелігіндегі қолайлылық өлшемшарттары және жарамдылық мерзімінің (сақтау мерзімінің) соңындағы ерекшеліктер бірдей болуы тиіс. Қолайлылықтың әртүрлі өлшемшарттарын мынадай жағдайларда ғана белгілеуге рұқсат етіледі:

өтініш беруші дәрілік препарат сапасының аспектілерін негізге ала отырып түсіндірді және дәрілік препарат топтамасының клиникалық зерттеулерінің нәтижелеріне сілтеме жасай отырып әртүрлі көрсеткіштерді қолайлылық өлшемшарттарын көрсету себептерін негіздеді;

дәрілік препараттың сапа көрсеткіштерінің жарамдылық мерзімінің (сақтау мерзімінің) соңында қолайлылық өлшемшарттарының шегінде жарамдылық көрсеткіштерінің сақталуын қамтамасыз ету үшін шығарылым ерекшелігінде қолайлылық өлшемшарттарының неғұрлым қатаң шекаралары белгіленді.

Кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілікті негіздеу мақсатында валидацияланған зерттеу нәтижелерін *in vitro* босатуға ұсыну талап етіледі.

## 2. Зерттеу дизайны



Таңдалған мембрананың жарамдылығын растау және эксперименттік жағдайларды тексеру үшін зерттелетін дәрілік препарат пен салыстыру препаратын салыстыратын IVRT пилоттық зерттеуін жүргізген жөн.

IVRT факторларын зерттеу жүргізу үшін мынадай маңызды факторларды таңдау негізделуі тиіс:

таңдалған мембрананың түрі. Мембрана зерттелетін дәрілік препараттың және шығарылатын ортаның (бұдан әрі – қабылдаушы орта) бөлінуін, сондай-ақ зерттеу кезеңі ішінде зерттелетін дәрілік препараттың өзгеріссіз сақталуын қамтамасыз етуге тиіс. Мембрана дәрілік формадан белсенді заттың бөліну жылдамдығын шектейтін фактор ретінде әрекет етпеуі тиіс. Мембрана препаратпен үйлесімді болуы керек және белсенді затты байланыстырмауы тиіс;

қабылдау ортасының түрі. Зерттеудің барлық кезеңінде қабылдаушы ортаның қанықпау жағдайларының (sink conditions) сақталуын растауды ұсыну қажет. Егер эксперимент кезінде қол жеткізілетін қабылдаушы аналитикалық ұяшықтағы әсер етуші заттың ең жоғары концентрациясы қабылдаушы ортадағы әсер етуші заттың ең жоғары ерігіштігінің 30%-ынан аспаса, қабылдаушы ортаның қанықпау шарттары қолайлы деп есептеледі. Қабылдаушы ортаның қанықпау шарттары қанықтыру көлемінен кемінде 3-10 есе асатын орта көлемінде жасалады.

Қолданылған препараттың түрленуін болдырмау үшін қабылдаушы ортадан белсенді заттың кері диффузиясын азайту қажет. Қабылдаушы ортаның рН мәні IVRT зерттеуінде тұрақты болып қалуы тиіс;

сынама алу уақыты. Уақыт бойынша сынама алу регламентін белгілеу қажет (сынама алу кем дегенде әр сағат сайын) және эксперименттік жағдайлар (мысалы, құрылғының түрі, ортаның температурасы, араластыру жылдамдығы). IVRT зерттеуінің ұзақтығы босату профилін сипаттау үшін жеткілікті болуы тиіс. Қолданылған белсенді заттың кем дегенде 70%-ы босатылуы тиіс. Бірінші үлгіні қоса алғанда, белсенді заттың бөліну профилінің сызықтық сегментінде кемінде 6 уақытша нүктесін алу қажет (белсенді заттың диффузиясы тұрақты күйге жеткеннен кейін бірден);

дәрілік препаратты қолдану мөлшері мен тәсілі. Дәрілік препаратты қолдану мөлшері мен тәсілі бұл препараттың мембрана бойынша біркелкі таралуын және "жалған шексіз" дозаны енгізу шарттарына қол жеткізуді қамтамасыз ету тұрақты ( $\pm 5\%$  -дан аспайтын үлгілер арасындағы айырмашылықтарға жол беріледі және валидацияланған болуы тиіс. Дәрілік препараттың булануын зерттеу шарттарына әсерін азайту қажет;

қолданылатын аналитикалық әдістер. Аналитикалық әдістер валидацияланған және қабылдаушы ерітіндідегі белсенді затты әртүрлі уақыт нүктелерінде сандық анықтау үшін жеткілікті сезімтал болуы тиіс.

### 3. Зерттеу әдістемесін валидациялау

Тіркеу дерекнамасында IVRT зерттеуінің валидациясы және оның дәрілік препараттың сапасын бақылау үшін жарамдылығын бағалау туралы есеп қамтылуы тиіс. IVRT зерттеуін әзірлеу және зерттеу әдістемесінің ең қолайлы кемсітушілік қабілетін қамтамасыз ететін зерттеу шарттарын таңдау туралы қысқаша ақпаратты ұсыну қажет.

Валидациялық есеп мыналарды қамтуы тиіс:

дәрілік препарат сапасының мынадай екі модификациясына қатысты зерттеу әдістемесінің кемсітушілік қабілетін дәлелдеу:

әсер ететін зат концентрациясының өзгеруі (дәрілік препараттағы оның концентрациясының функциясы ретінде белсенді заттың бөліну жылдамдығының тәуелділігін зерттеу арқылы (кемінде 3 түрлі доза)). Зерттелетін дәрілік препарат концентрациясының және белсенді зат толығымен еріген жағдайда белсенді заттың одан бөліну жылдамдығының (R) желілігін ( $r^2 > 0,90$  корреляция коэффициентімен) растау қажет. Суспензиялар үшін белсенді заттың концентрациясы мен оның бөліну жылдамдығы (R) арасындағы байланысты анықтау және талдау қажет;

дәрілік препараттың дәрілік түрінің құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлері бойынша өзгертілген сапаның сыни көрсеткіштеріндегі өзгерістермен (қолданылған әдістеменің кемсітушілік қуатын белсенді зат бөлшектерінің мөлшері бойынша таралуы немесе дәрілік препараттың реологиялық бейіні сияқты көрсеткіштер үшін, сондай-ақ өндіріс процесінің сыни айнымалылары немесе қосалқы заттардың сандық құрамының сыни айнымалылары үшін растау қажет). Препараттың дәрілік түрінің құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлері бойынша өзгертілген бір немесе одан да көп ерекшелігі бар қосалқы заттарды толығымен алып тастаудан аулақ болу қажет;

әр түрлі операторлар әр түрлі күндерде орындаған дәрілік препараттың бір сериясына қатысты әдістеменің аралық дәлдігін зерттеу нәтижелері (қолайлылық өлшемшарты:  $CV < 10 \%$ ).

араластыру жылдамдығының, қолданылатын дәрілік препараттың мөлшерінің, қабылдау ортасының және оның температурасының өзгеруіне қатысты әдістеменің тұрақтылығын зерттеу нәтижелері.

### 4. Зерттеу әдісінің валидациясы туралы деректерді ұсыну

Зерттеу әдістемесін бастапқы валидациялау немесе эквиваленттілігін растау үшін дәрілік препарат топтамасына арналған кемінде 12 үлгіні пайдалану қажет. Сапаны күнделікті бақылау үшін әдістемені пайдаланған жағдайда кемінде 6 үлгіні пайдалануға рұқсат етіледі.

Белсенді заттың *in vitro* босату профилі туралы деректер кестелік және графикалық форматтарда ұсынылуы тиіс. Белсенді заттың бөліну профильдері уақыт бойынша босату мембранасының аудан бірлігіне шаққандағы масса бірлігінде босатылған белсенді зат мөлшерінің тәуелділік координаттарында ұсынылуы тиіс.

Кеңейтілген фармацевтикалық эквиваленттілік қолданылған жағдайда:

белсенді заттың кумулятивті босатылуының (жинақталуының) оның шығарылу уақыты мәнінің квадрат түбіріне тәуелділігі сызықтық болуы тиіс;

R параметрі нөлден айтарлықтай өзгеше болуы тиіс;

Зерттелетін препарат пен салыстыру препараты үшін параметрлердің (R) және (A) орташа мәндерінің қатынасы үшін 90% сенімділік аралығы қолайлылық өлшемшарттарының 90,00 – 111,00 % шегінде болуы тиіс;

шығарудың кешігу уақыты (егер бар болса) зерттелетін препарат пен салыстыру препараты үшін бірдей болуы тиіс (яғни айырмашылықтар  $\pm 10\%$  - дан аспауы тиіс).

Теріге жағу кезінде және  
жергілікті қолданудың өзге де  
тәсілдерінде жергілікті  
қолдануға арналған дәрілік  
препараттардың сапасы мен  
биоэквиваленттілігіне  
қойылатын талаптарға  
№ 2 ҚОСЫМША

## **In vitro (IVPT) Теріге енуді зерттеу ӘДІСТЕМЕСІ 1. IVPT зерттеулерінің қолданылу саласы**

*In vitro* (IVPT) кемсітушілік ену сынағын пайдалана отырып, дәрілік препараттың енуінің сипаттамалық бейінін белгілеу дәрілік препаратқа оның өмірлік циклі кезінде енгізілетін өзгерістерді бақылау кезінде қолданылады. Бұл зерттеу белсенді заттың теріге ену кинетикасын зерттей отырып, зерттелетін дәрілік препараттың эквиваленттілігін негіздеу үшін де жүргізілуі мүмкін.

Эквиваленттік зерттеулер жүргізу кезінде зерттелетін препарат пен салыстыру препараты теріс бақылаумен бірге салыстырылады (мысалы, препараттың дәрілік түрі, зерттелетін дәрілік препараттың 50% дозасына сәйкес құрамымен және сол фармацевтикалық-технологиялық сипаттамаларымен).

## **2. Зерттеу дизайны**

Эквиваленттіліктің орын ауыстырған бағасын орындау тәуекелін азайту мақсатында зерттеу хаттамасына қарықтыру және рандомизирлеу әдістері немесе өтініш беруші негіздеген орын ауыстырған бағалауды орындау тәуекелін барынша азайтудың өзге де шаралары енгізіледі.

Белсенді заттың теріге енетінін растау, зерттеудің шарттары мен маңызды факторларын тексеру (мысалы, қолданылатын құралдың түрі, препараттың қолданылатын дозасы, сынама алу уақыты, араластыру жылдамдығы және

т.с.с.), сондай-ақ анықтамалық зерттеу жүргізу үшін қажетті донорлардың іріктеме мөлшерін негіздеу үшін *in vitro* (IVPT) пилоттық зерттеу жүргізіледі, оның барысында зерттелетін дәрілік препарат пен салыстыру препараты салыстырылады.

*In vitro* (IVPT) зерттеу барысында мынадай барлық маңызды параметрлерді таңдауды негіздеу қажет:

а) таңдалған мембрананың түрі. *Ex vivo* ересек адамның терісін пайдалану керек. Зерттеу хаттамасында зерттеуге енгізудің немесе енгізбеудің алдын ала белгіленген және негізделген өлшемшарттары (тері жамылғыларының түрі, оларды кесудің анатомиялық аймағы, оларды сақтау шарттары мен ұзақтығы) қамтылуға тиіс. Донордың тері жамылғысын кесу үшін татуировкасы бар тері аймақтары, кез-келген дерматологиялық ауытқулар немесе артық шаштары бар аймақтар пайдаланылмайды).

Тері жамылғыларын кесудің әртүрлі әдістерін қолдануға рұқсат етіледі. Тері жамылғыларын кесу және сақтау техникасы аналитикалық әдістеме артефактілерінің пайда болуына әкелмейтінін және терінің тосқауыл функциясын бұзбайтынын растау қажет. Тері жамылғысын бүкіл қалыңдығына кесуге жол берілмейді, өйткені егер өтініш беруші мұндай кесуге жол бермейтінін негіздемесе, бұл әсер етуші заттың енуін жасанды түрде кейінге қалдыруға әкеледі. Зерттеу хаттамасында тері жамылғысының қалыңдығын және тері жамылғысының қабаттарын бөлу техникасын сипаттау қажет.

Терінің тұтастығын әр экспериментті бастамас бұрын және ол аяқталғаннан кейін тексеру керек. Терінің тұтастығын зерттеу түрін таңдау және оның жарамдылық өлшемшарттары Хаттамада және зерттеу нәтижелері туралы есепте негізделуі керек. Егер эксперимент басталғанға дейін және аяқталғаннан кейін терінің тұтастығын бағалау үшін әртүрлі жарамдылық өлшемшарттары қолданылса, оларды қолдану мүмкіндігін өтініш беруші негіздеуі тиіс және мұндай өлшемшарттар қатар эксперименттердің бүкіл топтамасында біркелкі қолданылуы тиіс.

Әр түрлі донорлардан тері жамылғыларын алу қажет. Бір донордың тері жамылғысына зерттелетін препарат, салыстыру препараты және теріс бақылау препараты қолданылуы тиіс. Осы препараттарды әр қайталануда көрші аймақтарға қолдану ұтымды болып табылады.

Тері донорларының саны кемінде 12 (бір донорға кемінде екі рет) болуы тиіс.

Дәрілік препараттың теріге енуін бағалауға арналған прибор эксперимент бойы берілген шекте температуралық бақылауды қамтамасыз етуге тиіс. Тері бетінің температурасы тұрақты және  $32 \pm 1$  °C диапазонына сәйкес келуі тиіс;

б) қабылдайтын еріту ортасын таңдау. Теріге жағу кезінде және жергілікті қолданудың өзге де тәсілдерінде жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың сапасы мен биоэквиваленттілігіне қойылатын талаптарға № 1 қосымшада IVRT зерттеу үшін сипатталған шарттарға сәйкес қабылдаушы ортаның қанықпау шарттарының (*sink conditions*) сақталуын растауды ұсыну қажет.

Егер өтініш беруші өзгеше негіздемеген болса, қабылдаушы еріту ортасы су буферлік жүйесі болуға тиіс. Таңдалған қабылдау ортасы зерттеу барысында тері тосқауылының тұтастығын бұзбайтынын дәлелдеу қажет.

Тері мембранасының ықтимал бактериялық ыдырауын азайту үшін қабылдаушы ортаның құрамына микробқа қарсы құралды енгізуге терінің физиологиялық қасиеттерін немесе талдау нәтижелерін бұрмалау мүмкіндігі болмаған жағдайда жол беріледі;

в) сынама алу уақыты. Сынамаларды алудың уақыт нүктелерінің саны әсер етуші заттың интерпретацияланатын ену бейіндерін алу үшін жеткілікті болуы тиіс (сынамаларды алу уақыт аралығы әсер етуші заттың ең жоғары сіңу жылдамдығымен кезеңді және әсер етуші заттың сіңу жылдамдығының одан әрі төмендеуімен кезеңді қамтуы тиіс, әсер етуші заттың сіңу жылдамдығының ең үлкен өзгеру учаскелерінде сынамаларды алу жиілігі жоғары болуы тиіс). Зерттеудің ұзақтығы 24 сағатты құрауы тиіс. Егер зерттеудің ұзақтығы 24 сағаттан асатын болса, тосқауыл функциясы мен терінің тұтастығы эксперименттің алғашқы 24 сағатымен бірдей деңгейде сақталатынын дәлелдеу қажет;

г) дәрілік препаратты қолдану мөлшері мен тәсілі. Дәрілік препараттың қолданылатын дозасы, егер өзгеше негізделмесе, терінің 2 – 15 мг/см<sup>2</sup> диапазонында болуы және дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында көрсетілген дозалау режиміне сәйкес келуге тиіс. Дәрілік препараттың тері мембранасына таралуының қайталануын ( $\pm 5\%$ ) және біркелкілігін қамтамасыз ету үшін дозаны қолдану валидациялануы тиіс. Егер дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында өзгеше көзделмесе, донорлық бөлім окклюзиясыз болуға тиіс;

д) ықтимал жанасу және (немесе) бұрмалаушы әсерлер қаупін анықтау және болдырмау. Ықтимал жанасу және (немесе) бұрмалаушы әсерлерді анықтау үшін зерттелетін препараттарды қолданар алдында әрбір диффузиялық аналитикалық ұяшықтан талдауға бірнеше сынама алу және оған дәрілік препараттар қолданылмайтын "бос" бақылау терісімен қатар эксперимент жүргізу қажет;

е) шағылыстыру әдісі. Зерттеу хаттамасында және қорытынды есепте шағылыстыру ем-шарасының егжей-тегжейлі сипаттамасы ұсынылуы тиіс. Зерттеуге қатысушылардың шағылысуын тиісті деңгейін ұстап тұру үшін зерттелетін препараттың, салыстыру препаратының және теріс бақылаудың қаптамалары сыртқы жағынан бірдей болуы керек. Рандомизация әдісі мен схемасын зерттеу хаттамасында сипаттау қажет;

ж) қолданылатын талдамалы әдістер. Төмен дозалы дәрілік препарат үшін аналитикалық әдістер әр түрлі уақыт нүктелерінде қабылдаушы ортадағы белсенді затты сандық анықтау үшін валидациялануы және сезімтал болуы тиіс;

з) белсенді заттың тұрақтылығы. IVPT зерттеуін жүргізудің және үлгіні талдауға дейін сақтаудың бүкіл кезеңі ішінде қабылдаушы ортадағы белсенді заттың тұрақтылығын растау қажет.

### **3. IVPT зерттеу әдісін валидациялау**

Тіркеу дерекнамасында IVPT зерттеуінің валидациясы және оның дәрілік препараттарды салыстыруға жарамдылығын бағалау туралы есеп қамтылуы тиіс.

Зерттеу шарттарының жарамдылығын оған қатысты зерттелетін препараттардан статистикалық айырмашылығы және олармен салыстырудың баламалылығы көрсетілген әртүрлі сапа көрсеткіштері бар дәрілік препарат серияларын (теріс бақылау) (мысалы, құрамы бірдей фармацевтикалық-технологиялық сипаттамалары бар зерттелетін дәрілік препараттың 50% дозасына сәйкес келетін препараттың дәрілік түрі) пайдалана отырып растау қажет.

Зерттелетін дәрілік препаратпен салыстырғанда оларға енгізілген көрсеткіштік өзгерістері бар препараттың өзге серияларын пайдалануға рұқсат етіледі. Мұндай көрсеткіштік өзгерістер дәрілік препараттың сандық құрамына, оның дәрілік түрінің фармацевтикалық-технологиялық параметрлеріне, сапаның сыни көрсеткіштеріне және (немесе) өндірістік процестің аз ғана өзгертілген параметрлерін пайдалануға қатысты болуы мүмкін. Өзгерістер енгізу үшін сапа көрсеткіштерін таңдау кезінде әсер етуші заттың сипаттамалары, дәрілік препараттың құрамы және дәрілік препараттың дәрілік түрінің фармацевтикалық-технологиялық параметрлері туралы қолда бар деректерді пайдалану қажет. Препараттың дәрілік түрінің құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлері бойынша өзгертілген бір немесе одан да көп ерекшелікті қосалқы заттарды (мысалы, ену күшейткіші, консерванттар) толығымен алып тастаудан аулақ болу қажет.

### **4. Деректерді ұсыну**

IVPT зерттеу деректерін кестелік және графикалық форматтарда ұсыну қажет. Жалпылама статистикамен бірге дайын дәрілік препараттың дәрілік түрінің әрбір зерттелген құрамы мен фармацевтикалық-технологиялық параметрлері бойынша алынған барлық жеке деректер мен параметрлерді ұсыну қажет. босату профилін салыстыру үшін мыналарды ұсыну қажет:

тері ауданының бірлігі арқылы енген белсенді заттың жинақталуының үлес салмағының (см<sup>2</sup>-ге масса бірлігімен көрсетілген) уақытқа тәуелділігінің графигі;

белсенді заттың сіңуінің меншікті жылдамдығының (сағатына см<sup>2</sup> масса бірлігімен көрсетілген) уақытқа тәуелділігінің графигі.

Релевантты ену параметрлерін анықтау және салыстыру қажет, мысалы, максималды сіңіру жылдамдығы ( $J_{max}$ ) және эксперименттің соңында теріге енген белсенді заттың жалпы мөлшері ( $A_{total}$ ).

Зерттеудің репликативті дизайнын қолданған жағдайда, бір донордың қайталанатын учаскелерінде алынған нәтижелер келесі зерттеуді жүргізер алдында орташа көрсеткіштерге (геометриялық орташа мәнді қолдана отырып) алып келу қажет.

Эквиваленттілік параметрлері сыналатын препараттың орташа көрсеткіштерінің салыстыру препаратының тиісті орташа көрсеткіштеріне қатынасы ретінде есептелген эквиваленттілік параметрлерінің ( $J_{max}$ ) және ( $A_{total}$ ) 90% сенімділік аралықтары 80,00-125,00%-ға тең аралықта болған жағдайда, егер өтінім беруші жарамдылық өлшемшарттарының өзге шегін негіздемесе, жарамдылық өлшемшарттарына сәйкес келеді.

90% сенімділік интервалы үшін жарамдылық өлшемшарттарының шегін кеңейтуге (ең көбі 69,84 – 143,19% дейін), егер клиникалық негізделген болса, дозасы төмен және диффузиясы шектеулі дәрілік препараттар үшін байқалатын жоғары жеке өзгергіштік жағдайында жол беріледі.

Қолайлылықтың кеңейтілген өлшемшарттарын бағалау Қағидалардың III бөлімінің 11-кіші бөліміне сәйкес орындалады.

Зерттеу тек келесі шарттар сақталған жағдайда ғана жарамды деп танылады:

а) эквиваленттік параметрлердің ( $J_{max}$ ) және ( $A_{total}$ ) қолайлылық өлшемшарттары үшін:

зерттелетін дәрілік препараттың орташа мөлшерінің теріс бақылауға қатынасы үшін 90% сенімділік аралығы 80,00 – 125,00% аралықтан толығымен тыс болуы тиіс;

Орташа препараттың теріс бақылауға қатынасы үшін 90% сенімділік аралығы 80,00 – 125,00% аралығынан толығымен тыс болуы керек;

б) есепте келтірілген қосымша ену параметрлері үшін (абсорбцияның максималды жылдамдығына дейінгі уақыт ( $T_{max}$ ) және шығарудың кешігу уақыты) келесі шарттар орындалады:

зерттелетін препарат пен салыстыру препараты үшін шығарудың кешігу уақыты (егер бар болса) бірдей болуы керек (яғни айырмашылықтар  $\pm 10\%$ -дан аспауға тиіс);

ену параметрлеріндегі кез келген айырмашылықтар олардың эквиваленттілікке әсері тұрғысынан бағалануға тиіс;

в) материалдық теңгерім белгіленді. Мыналардың:

қабылдаушы ортаға енген белсенді заттың жинақталған мөлшерінің ( $A_{total}$ );

тері үлгілерінде ( $S_{total}$ ) ұсталатын белсенді заттың жалпы мөлшерінің;

тазалау үшін қолданылатын жабдықта немесе экспериментте қолданылатын жабдықта қалған белсенді заттың мөлшерінің ( $R_{total}$ ) есептеуін ұсыну қажет.

Егер қабылдаушы ортаға енген белсенді заттың жалпы жинақталуы

90-110% болса, материалдық баланстың қосымша негіздемесі талап етілмейді. Көрсеткіштердің айтарлықтай өзгергіштігі болған жағдайда оның пайда болу себептерін егжей-тегжейлі талдап, түсіндіру қажет.

Адам терісіндегі белсенді заттың таралуын бағалау үшін терінің әртүрлі қабаттарында (мүйізді қабат және эпидермис) ұсталатын белсенді заттың мөлшерін бөлек талдауға рұқсат етіледі.

Теріге жағу кезінде және жергілікті қолданудың өзге де тәсілдерінде жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың сапасы мен биоэквиваленттілігіне қойылатын талаптарға  
№ 3 ҚОСЫМША

### **Мүйізді қабаттың сынамаларын алу әдісі (жабысқақ жолақпен қырып алу) 1. Жалпы ережелер**

Осы әдістеме эквиваленттілікті негіздеу мақсатында (терапевтік эквиваленттілікке зерттеу жүргізудің орнына) ену кинетикасын анықтау әдісі ретінде жүргізілетін жұмсақ дәрілік нысандарға қатысты *in vivo* мүйізді қабаттың сынамаларын алу (жабысқақ жолақпен қырып алу) әдісімен зерттеу туралы мәліметтерді қамтиды.

Мүйіз қабатының сынамаларын алу әдісімен зерттеу құрамында белсенді зат бар дәрілік препаратты қолданғаннан кейін жабысқақ (адгезивті) жолақтарды пайдалана отырып, терінің сыртқы қабатын (мүйіз қабатын) дәйекті алып тастауды көздейтін минималды инвазивті әдіс болып табылады.

Мүйізді қабаттағы белсенді заттың мөлшері мынадай 3 процеске байланысты:  
мүйізді қабатта дәрілік препараттан белсенді заттың таралуы;  
мүйізді қабат арқылы белсенді заттың диффузиясы;  
белсенді заттың мүйізді қабаттан өміршең тіндерге таралуы.

Жабысқақ жолақты қырып алу әдісімен зерттеудің басты артықшылығы-зерттеу терінің толық жұмыс істейтін микроциркуляциясымен *in vivo* жүргізіледі, нәтижесінде теріден белсенді заттың клиренсі кедергісіз жүреді.

Аталған зерттеу мүйізді қабатқа немесе ондағы (мысалы, қышымаға қарсы препараттар) әсер ететін дәрілік препараттардың жұмсақ дәрілік түрлерінің жергілікті биожетімділігі туралы деректерді алуға мүмкіндік береді. Егер нысаналы әсер ету орындары мүйіз қабатынан асып кетсе, жабысқақ жолақпен қырып алу арқылы жүргізілген зерттеулер әсер етуші заттың дәрілік препаратының астындағы тіндерге сіңу жылдамдығы мен дәрежесін сипаттау үшін қолайлы суррогат бағасын алуға мүмкіндік береді.

Жабысқақ жолақпен *in vivo* қырып алу әдісімен жүргізілген зерттеулер белсенді заттың мүйізді қабатқа және ол арқылы диффузия процесі жағдайында дәрілік



препараттарға қатысты қолданылады. Осылайша, аталған зерттеудің айтарлықтай зақымдалған теріге (мысалы, ашық жаралар, күйіктер) немесе шала туылған нәрестенің терісіне қолданылатын дәрілік препараттарды зерттеу үшін пайдаланылмағаны жөн, сондай-ақ құрамында ұшпа белсенді заттар немесе негізінен терінің дермальды қабаттарына (шаш фолликулалары, май бездері) түсетін заттар бар дәрілік препараттарға жарамсыз.

## **2. Әдістемені әзірлеу және оңтайландыру**

Жабысқақ жолақпен қыру арқылы зерттеу автоматтандырылған әдіс емес, сондықтан эксперименттік дизайнды мүмкіндігінше стандарттау қажет.

Анықтамалық зерттеудің эксперименттік шарттарын зерттелетін препараттардың түрі мен ерекшеліктеріне қарай талдау және негіздеу қажет, ал шарттарды таңдау пилоттық зерттеудің нәтижелері негізінде жабысқақ жолақпен қырып алу арқылы жүзеге асырылуға тиіс. Тіркеу дерекнамасында жабысқақ таспамен қырып алу әдісін әзірлеу және оңтайландыру туралы түйіндемені ұсыну қажет.

Пилоттық зерттеу жүргізу кезінде мынадай шарттарды таңдауды тексеру және негіздеу қажет:

а) зерттелетін тері аймағының түрі. Зерттеу терінің барабар тосқауыл функциясы бар қалыпты білек терісінің (алақан бетінің) сау аймақтарында жүргізілуі тиіс. Терінің әртүрлі ахуалы бар объектілерді зерттеуге қосу және қоспау өлшемшарттарын анықтау қажет. Татуировкасы бар, дерматологиялық ауытқулардың кез келген белгілері бар немесе шашы артық тері аймақтары зерттеуден шығарылуы керек. Араласу учаскелері тазарту ем-шараларымен зақымдалмауы үшін эксперимент алдында және оны жүргізу барысында тері аймақтарын дайындау және тазарту ем-шараларын жүргізу қажет;

б) зерттелетін тері аймағының жағдайы. Терінің тұтастығын эксперимент жасамас бұрын және одан кейін анықтау қажет. Тұтастығын растау үшін, егер олардың қолданылуын өтініш беруші негіздесе, тұтастығын растаудың өзге әдістемелерін қолдана отырып, трансепидермальды судың жоғалу деңгейі (TEWL) өлшенеді. Жарамдылық өлшемшарттары егжей тегжейлі талдануы және негізделуі қажет;

в) қолдану (апликация) сипаты. Маңызды ішкі жеке өзгергіштікке байланысты салыстырылатын препараттарды бір зерттеу субъектісінің терісіне қолдану қажет. Әдістеменің жеткілікті кемсітушілік қуатын растау мақсатында теріс бақылау препаратын (салыстыру препараты бола алмайды) қолдануды да қосу қажет. Араласуды азайту үшін зерттелетін препаратты қолдануға және жабысқақ жолақпен қыруға жауапты зерттеушінің көзін шағылыстыру қажет;

г) дәрілік препараттың дозасы. Зерттеуде қолданылатын дәрілік препараттың дозасын дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сүйене отырып анықтау қажет. Пилоттық зерттеу жүргізу кезінде мүйізді қабаттағы белсенді заттың сандық анықталатын массасына қол жеткізу үшін дозаны қолдану үшін терінің дозасы мен

учаскесін тексеру қажет. Сондай-ақ дозалау техникасын, соқырлық пен рандомизация ем-шараларын жасау қажет;

д) зерттеу дизайны. Дозаны бір рет қолдану арқылы зерттеу дизайнын пайдалану қажет (теріні қырып алу зерттелетін дәрілік препаратты және салыстыру препаратын бір рет қолданғаннан кейін орындалады);

е) нәтижелерді бағалаудың уақыт нүктелері. Дәрілік препараттарды зерттеудің әрбір субъектисінде екі уақыт нүктесінде (біреуі ұстауға, біреуі клиренске) салыстыру қажет. Түсіру мен клиренстің оңтайлы уақыты әсер етуші заттардың сипаттамаларына және дәрілік препараттардың дәрілік түріне байланысты және пилоттық зерттеу жүргізу кезінде анықталуы тиіс. Ұстау уақыты белсенді заттың тұрақты диффузия фазасына жетуі үшін жеткілікті ұзақ болуы тиіс. Түсіру уақытының бірнеше уақытша ұстау нүктелерін анықтау нәтижелері бойынша эксперименталды түрде белгіленуіне және белсенді заттың мүйіз қабатынан алынған массасы қай уақыттан бастап тұрақты болып қалатынын анықтауға жол беріледі. Тазарту уақыты белсенді заттың мүйіз қабатынан өміршең теріге (және терең тіндерге) өлшенетін тасымалдануын қамтамасыз ету үшін жеткілікті ұзақ болуы тиіс, бірақ терінің қабыршақтануының кез келген әсерін болдырмау үшін 48 сағаттан аспауы тиіс. Түсіру фазасында мүйізді қабаттан алынған белсенді заттың массасына қатысты мүйізді қабаттан алынған белсенді заттың массасының кем дегенде 25%-ға төмендеуін қамтамасыз ететін тазарту уақыты дұрыс. Барлық жағдайларда үлгіні алудың уақыт нүктелері мұқият ойластырылып негізделуі тиіс;

ж) дәрілік препаратты жою ем-шарасы. Белгіленген ұстау уақытынан кейін зерттелетін препарат тері бетінен алынады. Қырып алмас бұрын тері өңдеу орындарынан қалдық препаратты тиімді алып тастауды қамтамасыз ету үшін тазалау ем-шарасын жасау қажет;

з) жабысқақ жолақтың сипаттамалары. Зерттеу үшін қолданылатын жабысқақ жолақ мынадай талаптарға жауап беруі тиіс:

жабысқақ жолақ терінің бетіне жағу және сүрту кезінде массасын жоғалтпауы тиіс;

жабысқақ жолақ сақтау кезінде ең аз шығын мен массаның жоғарылауына ие болуы керек;

белсенді зат жолаққа жабысқан мүйіз қабатынан оңай бөлінуі тиіс;

адгезив немесе жолақтың басқа компоненттері белсенді заттың аналитикалық сандық анықтамасын бұрмаламауы керек, бұл ретте адгезия күші мүйіз қабатының көп бөлігі жабысқақ жолақтардың жеткілікті аз санымен алынып тасталатындай болуы тиіс (мысалы, 30 жолақтан аспайды).

и) алынған сынаманың сипаттамалары. Қолданылатын жабысқақ жолақты қырып алу әдісі терінің әр аймағынан мүйіз қабатының көп бөлігін ( $\geq 75\%$ ) алуды қамтамасыз етуі тиіс. Трансепидермальды судың жоғалу деңгейін (TEWL) өлшеуге немесе басқа да тиісті өлшемшарттарға (мысалы, бастапқы мәнмен салыстырғанда белсенді зат

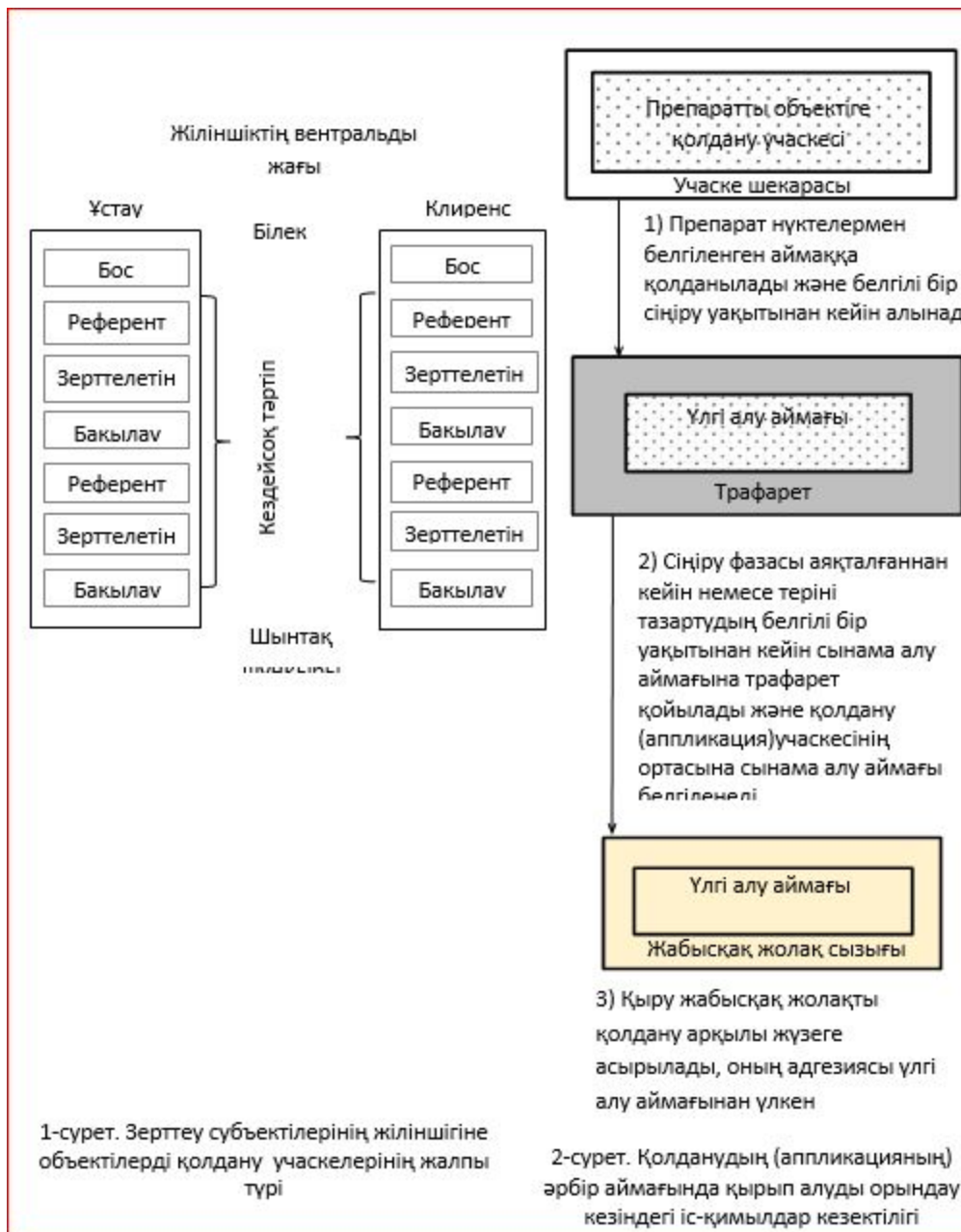
құрамының сегіз есе өсуі, қауіпсіздік мәселелері бойынша зерттеу жүргізуді тоқтату) негізделген жолақтардың ең аз және ең көп санын белгілеу қажет;

к) қолданылатын талдамалы әдістер. Зерттеу әдісінің стандартты орындалуымен белсенді зат алдымен жабысқақ жолақтан шығарылады, содан кейін экстракциялық еріткіште (еріткіштерде) сандық түрде анықталады. Егер негізделген болса, экстракция мен сандық анықтаудың балама әдістерін қолдануға рұқсат етіледі. Ұсынылған экстракция әдісінің қанағаттанарлық өнімділігін көрсету қажет.

### **3. Зерттеу дизайны**

Дозалауды, тазалауды, қыруды, экстракцияны, сандық анықтауды және зерттеудің басқа айнымалыларын немесе эксперименттегі ықтимал орын ауыстыру көздерін дәл бақылауды қамтамасыз ету үшін жабысқақ жолақпен қырып алу арқылы зерттеулер жүргізу үшін егжей-тегжейлі стандартты операциялық ем-шараларды дайындау қажет. Қосу және қоспау өлшемшарттары алдын ала тұжырымдалып, зерттеу хаттамасында нақты сипатталуы тиіс.

Жабысқақ жолақпен қырып алу арқылы жүргізілген зерттеулерге қатысты зерттеу дизайнын қолдану керек, оның схемасы 1 және 2 суреттерде келтірілген. Әрбір жеке жағдай үшін түпкілікті әзірленген зерттеу хаттамасы негізделуі тиіс.



Зерттеу жүргізу үшін мынадай барлық маңызды факторларды таңдау негізделуі тиіс :

а) зерттеу субъектілері. Жабысқақ жолақпен қырып алу әдісімен зерттеулер Қағидалардың III бөлігінің 3-бөлімінің талаптарына сәйкес зерттеуге қатысуға жарамдылығына скрининг жүргізілетін сау еріктілерде жүргізілуге тиіс;

б) өңделетін учаске. Білектің вентральды бетіндегі сау тері жамылғысы кем дегенде 6 қолдану аймағын орналастыру үшін жеткілікті мөлшерде болуы тиіс. Терінің тұтастығына (мысалы, трансэпидермальды судың жоғалу деңгейін (TEWL) өлшеу арқылы) көз жеткізу қажет. Әр жіліншікте бірдей қолдану аймақтары болуы тиіс. Қолдану учаскелерінің орналасуының мүмкін нұсқасы 1-суретте көрсетілген;

в) зерттеу субъектілерінің саны. Зерттеу субъектілерінің санын таңдау пилоттық зерттеулерде бағаланған және статистикалық маңызды болып табылатын өзгергіштікке негізделуі керек. Эквиваленттілікті растау үшін зерттеуге кемінде 12 субъектіні қосу қажет;

г) қайталану саны. Білекке әрбір дәрілік препарат (зерттелетін препарат, салыстыру препараты және теріс бақылау препараты) үшін кемінде 2 қолдану учаскесін көздеу қажет. Бір жіліншікті ұстау үлгілері үшін, ал екіншісін тазарту үшін пайдалану керек;

д) дәрілік препараттың қолданылатын дозасы. Дәрілік препараттарды алдын-ала белгіленген дозада қолдану қажет ( $\pm 5\%$  ауытқуға жол беріледі) және барлық белгіленген жерлерге біркелкі тарату керек. Өңделетін мүйізді қабаттағы белсенді заттың сандық анықтамасын бұрмалауы мүмкін белсенді заттың немесе басқа қосылыстардың фондық концентрациясы болмаған жағдайда, терінің іргелес аймақтарынан бос үлгілерді алу қажет;

е) қолдану учаскелерін бөлу. Зерттеу нәтижелерінің бұрмалануын болдырмау үшін қолдану орындарының ретін кездейсоқ таңдау керек. Дәрілік препараттарды учаскелерге қолдану әр учаскеден мүйізді қабаттың сынамаларын алу үшін қажетті уақыт аралығын қамтамасыз ету үшін кезең-кезеңмен жүзеге асырылады;

ж) қолдану шарттары. Егер мұндай таңғыш дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілмесе немесе басқаша негізделсе (мысалы, қолданылған дәрілік препаратты кездейсоқ алып тастауды болдырмау мақсатында) окклюзиялық таңғышсыз қолдану шарттарын пайдалану керек;

з) дәрілік препаратты алып тастау шарттары. Дәрілік препаратты ұстау кезеңінің соңында қолданудың барлық аймақтарынан (ұстау және тазарту) алып тастау керек. Белсенді заттың одан әрі диффузиясынан туындаған артефактілердің пайда болу қаупін болдырмау үшін тазартудың жалпы уақытын азайту қажет. Қырып алмас бұрын, өңделген аймақтың терісінің тұтастығын тексеру қажет.

Препаратты алып тастағаннан кейін бірден "ұстау" аймақтарын жабысқақ жолақпен қырып тастау керек. "Клиренс" учаскелерін алдын-ала белгіленген уақытша клиренс нүктелеріне жабысқақ жолақпен қырып алу қажет. Қолданудың әрбір учаскесіндегі іс қимыл тәртібі және қолдану және үлгілерді алу учаскелерінің мөлшерінің арақатынасы 2-суретте көрсетілген;

и) зерттеу жүргізу үшін қажетті жабысқақ жолақтардың нақты саны қырылатын аймақтың трансепидермальды су жоғалту деңгейін (TEWL) өлшеу және пилоттық зерттеуде белгіленген тоқтату өлшемшарттарында анықталады;

к) қолданылатын талдамалы әдістер. Бір жабысқақ жолақпен алынатын мүйіз қабатының массасы гравиметриялық әдісті қолдана отырып, жабысқақ жолақтарды қырып алғанға дейін және одан кейін өлшеу арқылы анықталады. Егер зерттеу

бағдарламасында және зерттеу нәтижелері туралы есепте егжей-тегжейлі сипатталған және өтініш беруші негіздеген болса, мүйізді қабатты сандық анықтаудың балама әдістерін қолдануға рұқсат етіледі.

Әрбір өңделген учаскеден алынған барлық жабысқақ жолақтарды талдау қажет. Әсерді бағалау үшін алғашқы 2 жолақты қалған жолақтардан бөлек талдау қажет, бұл осы таспалардан алынған белсенді затты алынатын әсер ететін жалпы санына енгізеді. Талдамалы анықтау мүмкіндігін арттыруға кейінгі жабысқақ жолақтарды экстракциялау үшін топтарға біріктіруге болады (мысалы, мүйіз қабатының қажетті ең аз мөлшері бар әрбір топ). Мүйіз қабатындағы белсенді заттың жалпы массасын жабысқақ жолақтардың барлық үлгілерінен оқшауланған массалардың қосындысы ретінде есептеу қажет. Әрбір өңделген учаске үшін тазалау арқылы бетінен алынған белсенді заттың құрамын қоса алғанда, материалдық теңгерімді анықтау қажет. Эквиваленттілік туралы шешім қабылдау үшін әсер етуші заттың 90-110%-ға тең бөлінген жалпы мөлшері негіздемені талап етпейді. Көрсеткіштердің елеулі ауытқулары болған кезде мұндай ауытқулардың пайда болу себептерін егжей-тегжейлі талдап, түсіндіру қажет.

#### **4. Жабысқақ жолақпен қырып алу әдісін тексеру**

Жабысқақ таспамен қырып алмас бұрын қолданудың соңғы кезеңінде терінің бетін тазарту маңызды және белсенді затты тосқауылға байқаусызда "итерместен" препараттың (сіңірілмеген белсенді зат) артық мөлшерін тиімді жоюға мүмкіндік беруі тиіс. Аталған ем-шара әдетте теріні құрғақ немесе дымқыл шүберекпен, мақта тампондарымен және (немесе) жаңа алкоголь майлықтарымен тез және мұқият сүртуді көздейді. Тіркеу дерекнамасында тазартқыш компоненттер белсенді заттың мүйізді қабатқа және ол арқылы диффузиясына әсер етпейтінін растау ұсынылуы керек. Тірек зерттеуді жүргізбес бұрын теріні тиімді тазарту ем-шарасын мұқият бағалау және валидациялау қажет (мысалы, терінің бетінен алынған дәрілік препараттың қанағаттанарлық экстракциясын (>90 %) және қолданғаннан кейін бірден тазартылған теріні қырудан алынған белсенді заттың шамалы аз мөлшерін (<10%) растау арқылы). Егер олар дұрыс негізделген болса, валидацияның басқа әдістерін қолдануға болады.

Жабысқақ жолақтардағы белсенді затты сандық анықтау үшін қолданылатын биоталдамалы әдіс тексерілуі тиіс. Зерттеуші анықтамалық зерттеу жүргізілгенге дейін экстракция ем-шараларының (оның ішінде жабысқақ таспаларды топтық экстракциялау) тиімділігінің дұрыстығын анықтап, растауы керек.

Жабысқақ таспамен қырып алу әдісінің кемсітушілік қуатын әртүрлі сапа көрсеткіштері (теріс бақылау) бар зерттелетін дәрілік препарат серияларын (мысалы, зерттелетін дәрілік препараттың 50% дозасына сәйкес құрамы бар препараттың дәрілік түрі және сол фармацевтикалық-технологиялық сипаттамалары) пайдалана отырып растау қажет, оған қатысты зерттелетін препараттардан статистикалық айырмашылық

және олармен салыстырудың баламасыздығы көрсетілген. Жабысқақ таспамен қырылған мүйізді қабаттағы белсенді заттың құрамын анықтауға арналған талдамалы әдістер Қағидаларға № 6 қосымшаға сәйкес тексерілуі тиіс.

## **5. Деректерді талдау және оларды статистикалық бағалау**

Қорытынды есепте зерттеудің барлық субъектілерінен алынған зерттеу деректерін келтіріп, нәтижелердің жарамдылығы мен өзгергіштігін талдау қажет. барлық зерттеу субъектілері мен араласқан қолдану учаскелері статистикалық талдауға енгізілуі тиіс. Зерттеу субъектілерінен деректерді алып тастау үшін рұқсат етілген негіздер зерттеу хаттамасында белгіленуге тиіс. Статистикалық талдау негізінде немесе тек кинетикалық себептерден деректерді алып тастау қолайлы емес.

Әрбір дәрілік препарат үшін алынған мүйіз қабатының қалыңдығын, қолданылған жабысқақ таспалардың санын және трансэпидермальды судың жоғалу деңгейінің (TEWL) соңғы мәнін түсіру және тазарту кезінде өлшеу қажет. Зерттелетін препарат пен салыстыру препараты арасындағы осы параметрлердегі кез келген айырмашылықтарды эквиваленттілік тұрғысынан талқылау қажет.

Қолданудың әр учаскесі үшін мүйізді қабаттағы белсенді заттың құрамының графигін ұсыну қажет (мысалы, мүйізді қабаттың тереңдігіне қатысты мүйізді қабаттың қырылуымен (бір немесе топтастырылған) әр таспадағы белсенді заттың құрамы).

Әрбір зерттеу субъектисіндегі әрбір дәрілік препарат үшін қайталанатын өлшемдерді талдау алдында орташаландыру қажет (популяциялық геометриялық орташа).

Дәрілік препараттарды салыстыру үшін эквиваленттілік параметрлерін (ұстау (Muptake) мен клиренс (Mclearance) учаскелерінен алынған белсенді заттың массасы) Қағидаларда келтірілген талаптарға сәйкес статистикалық түрде салыстыру қажет.

Эквиваленттік параметрлерге (Muptake) және (Mclearance) арналған жарамдылық өлшемшарттары мыналар болып табылады:

егер өзгеше негізделмесе, зерттелетін дәрілік препараттың орташа көрсеткіштерінің салыстыру препаратының орташа көрсеткіштеріне қатынасының 90% сенімділік аралығы 80,00 – 125,00% тең қолайлылық аралығында болуға тиіс;

90% сенімділік аралығының кеңейтілген шекаралары (ең жоғары 69,84 – 143,19%-ға дейін) дозасы төмен және диффузиясы шектеулі дәрілік препараттарға қатысты байқалатын жоғары жеке өзгергіштік жағдайында, сондай-ақ оларды қолдану клиникалық негізделген жағдайда қабылдануы мүмкін. Кеңейтілген шекараларды қолдану үшін Қағидалардың III бөлігінің

11-бөлімінде келтірілген шарттарды орындау қажет.

Зерттеудің дұрыстығын қамтамасыз ету үшін мынадай өлшемшарттар орындалуы тиіс:

эквиваленттік параметрлерге ( $M_{uptake}$ ) мен ( $M_{clearance}$ ) арналған жарамдылық өлшемшарттары:

Зерттелетін дәрілік препараттың  $M_{uptake}$  және  $M_{clearance}$  орташа көрсеткіштерінің теріс бақылау көрсеткіштеріне ара қатынасы үшін 90% сенімділік аралығы (

$$\frac{M_{uptake,R}}{M_{uptake,C}}$$

$$M_{uptake,C}$$

$$\frac{M_{uptake,R}}{M_{uptake,C}}$$

$$M_{uptake,C}$$

мен

$$\frac{M_{clearance,R}}{M_{clearance,C}}$$

$$M_{clearance,C}$$

$$\frac{M_{clearance,R}}{M_{clearance,C}}$$

$$M_{clearance,C}$$

) 80,00 – 125,00% аралықтан толығымен тыс болуы тиіс;

Салыстыру препаратының  $M_{uptake}$  мен  $M_{clearance}$  орташа көрсеткіштерінің теріс бақылау көрсеткіштеріне ара қатынасы үшін 90% сенімділік аралығы (

$$\frac{M_{uptake,R}}{M_{uptake,C}}$$

$$M_{uptake,C}$$

$$\frac{M_{uptake,R}}{M_{uptake,C}}$$

$$M_{uptake,C}$$

мен

$$\frac{M_{clearance,R}}{M_{clearance,C}}$$

$$M_{clearance,C}$$

$$\frac{M_{clearance,R}}{M_{clearance,C}}$$

$$M_{clearance,C}$$

) 80,00 – 125,00% аралықтан толығымен тыс болуы тиіс;

Зерттелетін дәрілік препараттың  $M_{clearance}$  орташа көрсеткішінің салыстыру препаратының  $M_{uptake}$  ара қатынасының 90% сенімділік аралығы (

$$\frac{M_{clearance,T}}{M_{uptake,R}}$$

$$M_{uptake,R}$$

$$\frac{M_{clearance,T}}{M_{uptake,R}}$$

$$M_{uptake,R}$$

) толығымен 1,0 мәнінен аз болуға тиіс;

$$\frac{M_{clearance,R}}{M_{uptake,R}}$$

$$M_{uptake,R}$$



Осы салыстыру препараты (  
 $M_{clearance.R}$   
 $M_{uptake.R}$

) үшін  $M_{clearance}$  орташа көрсеткішінің салыстыру препаратының  $M_{uptake}$  ара қатынасының 90% сенімділік аралығы толығымен 1,0 мәнінен аз болуға тиіс.

Зерттеудің қорытынды қорытындыларын ұсыну қажет. Олар алынған нәтижелерді ғылыми тұрғыдан талдаумен және жабысқақ таспамен қырып алу арқылы алынған деректерді клиникалық түсіндірумен қатар жүруге тиіс.

Теріге жағу кезінде және жергілікті қолданудың өзге де тәсілдерінде жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың сапасы мен биоэквиваленттілігіне қойылатын талаптарға  
№ 4 ҚОСЫМША

### **Кортикостероидтарға арналған вазоконстрикцияны зерттеу ӘДІСТЕМЕСІ**

Қағидаларға № 9 қосымшада келтірілген талаптарға қосымша кортикостероидты дәрілік препараттар үшін вазоконстрикцияны талдауға зерттеуді ұйымдастыру және жүргізу кезінде мынадай шарттардың орындалуын қамтамасыз ету қажет:

тіркеу дерекнамасында зерттеу хаттамасының сипаттамасын ұсыну;

анықтамалық эквиваленттік зерттеуде қолданылатын эквиваленттік параметрлерді анықтау үшін сыни зерттеу көрсеткіштерін анықтау үшін *in vivo* "дозаның әсер ету ұзақтығы – жауап" тәуелділігін бағалайтын пилоттық зерттеуді орындау.

Еріктілерді зерттеуге қосу және қоспау өлшемшарттарын есептік дерекнамада көрсету және олардың пилоттық және тірек зерттеулерде орындалуын сақтау қажет;

зерттеуге жергілікті кортикостероидтарға барабар вазоконстрикциясы бар сау еріктіні қосу.

Зерттелетін дәрілік препаратты, тасымалдаушыны, салыстыру препаратын және препаратты қолданбай бақылауды жіліншіктің вентральды бетін жағу учаскелеріне кездейсоқ бөлу қажет.

Зерттеу тиісті түрде шағылысуы тиіс.

Тірек зерттеуге кем дегенде 12 субъектіні енгізу қажет.

Вазоконстрикторлық реакцияны бастапқы деңгейде (дәрілік препаратты қолданғанға дейін), дәрілік препаратты алып тастау сәтінде және дәрілік препаратты алып тастағаннан кейін бірнеше рет (мысалы, 2, 4, 6, 19, 24 сағаттан кейін) айқындау қажет.

Максималды фармакодинамикалық жауапты бақылауды қамтамасыз ету үшін жауап динамикасын бастапқы күйіне оралғанға дейін бақылау қажет. Дәрілік

препараттарды терінің бозару қисығының сызықтық сегментінде салыстыру үшін талдауды оңтайландыру қажет. Зерттеудің алдында бірнеше қолдану нүктелерін зерттеу қажет. Әдістеменің сезімталдығының төменгі шегін анықтау қажет.

Вазоконстрикторлық реакцияны бірнеше уақыт нүктелерінде анықтау және AUC деректерін түрлендіру қажет. Вазоконстрикторлық реакцияны бағалаудың жалғыз уақыт нүктесі қолайсыз.

Вазоконстрикторлық реакцияны өлшеуді хромометрді немесе визуалды бағалауға карағанда басқа сезімтал әдістерді қолдану арқылы және тәуелсіз бақылаушының екінші клиникалық бағалауы арқылы орындау қажет."