

О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 04 сентября 2020 года № 67.

В соответствии с пунктом 2 статьи 4 и статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и пунктом 86 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, Совет Евразийской экономической комиссии **решил:**

1. Внести в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85, изменения согласно приложению.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его официального опубликования.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:

От Республики Армения	От Республики Беларусь	От Республики Казахстан	От Республики Кыргызской	От Российской Федерации
М. Григорян	И. Петрищенко	А. Смаилов	Э. Асрандиев	А. Оверчук

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Решению Совета
Евразийской экономической
комиссии
от 4 сентября 2020 г. № 67

ИЗМЕНЕНИЯ, вносимые в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза

1. Пункт 6 указанных Правил изложить в следующей редакции: "При подтверждении биоэквивалентности лекарственных препаратов, которые выпускаются в лекарственных формах с модифицированным высвобождением, трансдермальных лекарственных формах и ингаляционных лекарственных формах, а также лекарственных формах для местного применения и липосомальных лекарственных формах исследования следует проводить в соответствии с требованиями приложений № 9 и 10, а также с актами, входящими в право Евразийского экономического союза (далее – Союз) в сфере обращения лекарственных средств."

2. Приложение № 8 к указанным Правилам изложить в следующей редакции:

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

$A_e(0-t)$	– общее содержание неизмененного действующего вещества в моче, собранной от момента приема лекарственного препарата до времени t
$AUC_{(0-72 \text{ ч})}$	– площадь под кривой "плазменная концентрация – время" с момента приема лекарственного препарата до 72 ч
$AUC_{(0-\infty)}$	– площадь под кривой "плазменная концентрация – время" с момента приема лекарственного препарата до бесконечности
$AUC_{(0-t)}$	– площадь под кривой "плазменная концентрация – время" с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t
$AUC_{(0-t)}$	– равновесная площадь под кривой в интервале дозирования
$AUC_{(0-t)ss}$	– площадь под кривой "плазменная концентрация – время" в течение интервала дозирования в равновесном состоянии
$AUC_{(t-\infty)}$	– остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой, определяемая по формуле $\frac{AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}}{AUC_{(0-\infty)}}$
частичная AUC	– частичная AUC, отделенная заранее выбранными точками отсечения
частичная AUC_x	– частичная AUC многофазных препаратов в фазу x
$AUEC$	– площадь под кривой эффекта
C_{max}	– максимальная плазменная концентрация
$C_{max,ss}$	– равновесная максимальная плазменная концентрация
$C_{min,ss}$	– минимальная плазменная концентрация в равновесном состоянии
C_t	– концентрация в конце интервала дозирования
$C_{t,ss}$	– концентрация в конце интервала дозирования в равновесном состоянии
D_1	– длительность воздействия дозы, равная примерно $0,5 \times ED_{50}$
D_2	– длительность воздействия дозы, равная примерно $2 \times ED_{50}$
E_0	– исходный эффект
E_{max}	– максимальный эффект

ED_{50}	– длительность воздействия дозы, при применении которой эффект составляет половину от максимального
k_{el}	– константа скорости терминальной элиминации
R_{max}	– максимальная скорость выведения с мочой
$t_{1/2}$	– период полувыведения из плазмы
t_{max}	– время достижения C_{max}
$t_{max,ss}$	– время достижения $C_{max,ss}$
t_{lag}	– латентный период

$\hat{\sigma}_{TT}, \hat{\sigma}_{RR}$ – выборочная дисперсия

$\hat{\sigma}_{TR}$ – выборочная ковариация

\bar{X} – выборочное среднее".

3. Дополнить приложением № 9 следующего содержания:

"ПРИЛОЖЕНИЕ № 9
к Правилам проведения
исследований
биоэквивалентности
лекарственных препаратов в
рамках Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ

к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения

I. Общие положения

1. Настоящие Требования содержат указания по подтверждению биоэквивалентности *in vivo* кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения путем проведения фармакодинамических исследований с использованием метода модифицированного биоанализа сужения сосудов по Стаутон-МакКензи (далее – биоанализ сужения сосудов, биоанализ побледнения кожи). Указанный метод предполагает оценку длительности воздействия для контроля дозы вводимых кортикостероидных препаратов для местного применения, а также проведение пилотного исследования зависимости "длительность воздействия дозы –

ответ" для определения приемлемой длительности воздействия дозы в опорном клиническом исследовании, и проведение опорного клинического исследования биоэквивалентности *in vivo* с репликативным дизайном и подтверждением приемлемой зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" субъектов. Как и все биоаналитические методики, данный фармакодинамический биоанализ требует детальной валидации, которая является обязанностью спонсора.

2. Сильнодействующие кортикостероидные лекарственные препараты для местного применения могут угнетать работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, однако для препаратов, биоэквивалентность которых подтверждена в соответствии с настоящими Требованиями, представление результатов испытаний на подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в виде отчета в составе регистрационного досье лекарственного препарата не требуется.

3. Настоящие Требования применяются в отношении кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения независимо от уровня их активности. Поскольку характеристики зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" могут изменяться в зависимости от конкретного лекарственного препарата, для определения соответствующих параметров основного (опорного) исследования рекомендуется проведение пилотного исследования.

4. Подтверждение биоэквивалентности 2 твердых лекарственных форм для приема внутрь обычно основывается на сравнении концентраций действующего вещества и (или) метаболита в доступной биологической жидкости (например, в крови или моче) после однократного или многократного дозирования каждого лекарственного препарата при проведении исследования с участием здоровых добровольцев. При невозможности применения этого метода для подтверждения биоэквивалентности разрешается использовать следующие методы исследований *in vivo* и *in vitro* (в порядке убывания предпочтительности):

- а) фармакодинамические исследования;
- б) клинические исследования;
- в) исследования *in vivo* на животных;
- г) исследования *in vitro*.

5. Для установления биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения в случае, если концентрация действующего вещества или его метаболитов не может быть оценена в доступных биологических жидкостях, требуется проведение фармакодинамического или клинического исследования *in vivo*. Клинические исследования обычно требуют включения большого числа субъектов и нередко не обладают достаточной чувствительностью. В отличие от них, фармакодинамические исследования позволяют получить приемлемые данные о биоэквивалентности при участии относительно небольшого количества субъектов.

6. Регистрация воспроизведенных кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения должна основываться в первую очередь на оценке фармакодинамических эффектов. Такой подход обусловлен свойством кортикостероидов вызывать побледнение кожи вследствие сужения микрососудов кожи. Данное свойство связано с количеством действующего вещества, поступившего в кожу, и может являться основанием для сравнения поступления действующего вещества из 2 потенциально эквивалентных составов кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения.

7. Несмотря на то, что существует несколько видов анализа сужения сосудов, общий метод основан на местном нанесении здоровым добровольцам кортикостероидного лекарственного препарата на период 6 – 16 часов, с последующей визуальной оценкой прошедшим подготовку ослепленным наблюдателем степени побледнения кожи по балльной шкале (0 – 3 или 0 – 4 баллов) в одной временной точке, как правило, через 2 часа после удаления препарата.

8. Настоящие Требования предполагают проведение 2 исследований *in vivo* (пилотного исследования зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" и опорного клинического исследования биоэквивалентности *in vivo*) для сравнения исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Пилотное исследование характеризует зависимость "длительность воздействия дозы – ответ" в рамках модели определения E_{max} и проводится исключительно с использованием референтного лекарственного препарата. Предпочтительный для подтверждения биоэквивалентности метод оценки длительности воздействия дозы основан на использовании 3 длительностей воздействия доз: ED_{50} , D_1 и D_2 . Сравнение исследуемого и референтного кортикостероидных лекарственных препаратов в рамках опорного исследования проводится на уровне, длительности воздействия дозы, приблизительно эквивалентном популяционной ED_{50} по результатам пилотного исследования. Чувствительность опорного исследования устанавливается посредством нанесения референтного калибровочного стандарта на 2 уровнях длительности воздействия дозы: D_1 (калибровочный стандарт с более короткой длительностью воздействия дозы) и D_2 (калибровочный стандарт с большей длительностью воздействия дозы). Следует устанавливать D_1 равной примерно $0,5 \times ED_{50}$, а D_2 – $2 \times ED_{50}$ по результатам пилотного исследования. Каждый субъект выступает в роли "детектора" в таком исследовании, поэтому только данные тех субъектов, у которых отношение фармакодинамических ответов на дозе D_2 к дозе D_1 соответствует установленному минимальному значению, могут быть включены в анализ и подвергнуты статистической обработке для подтверждения биоэквивалентности *in vivo*.

II. Определения

9. Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

"субъект, не ответивший на лечение" (nonresponder) – субъект, не проявляющий ответ на однократную длительность воздействия дозы референтного лекарственного препарата использованного в тех же условиях (с окклюзией или без окклюзии) в пилотном и опорном исследованиях;

"субъект ответивший на лечение" (responder) – субъект, проявляющий ответ на однократную длительность воздействия дозы референтного лекарственного препарата использованного в тех же условиях (с окклюзией или окклюзии) в пилотном и опорном исследованиях.

III. Исследование фармакодинамических эффектов: анализ сужения сосудов

10. При оценке результатов исследований эквивалентности уполномоченные органы (экспертные организации) государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) должны удостовериться в проведении исполнителем исследований при изучении эквивалентности методом анализа сужения сосудов кожи:

валидации и стандартизации метода анализа сужения сосудов кожи как биоанализа; выбора в качестве наблюдателя – персонала, прошедшего подготовку с целью надлежащей оценки сужения сосудов.

1. Валидация и стандартизация метода анализа сужения сосудов кожи

11. Применение анализа сужения сосудов для оценки биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения основывается на предположении, что сосудосуживающие свойства кортикостероидов при местном применении могут быть использованы для разработки метода стандартного валидированного биоанализа. Результаты разработки и валидация биоанализа должны быть документально оформлены.

12. В процессе экспертизы регистрационного досье кортикостероидного лекарственного препарата необходимо проводить сопоставление результатов валидации ВЭЖХ или ГЖХ методики для количественного определения концентрации кортикостероидного лекарственного препарата в крови после введения определенной дозы с результатами валидации методики биоанализа сужения сосудов. При использовании биоанализа сужения сосудов ответ детектора ВЭЖХ или ГЖХ на известное количество действующего вещества заменяется наблюдаемым фармакодинамическим ответом (в данном случае сужением сосудов при использовании

кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения) на количество введенного действующего вещества.

13. В то время как в типичном анализе концентрации в крови или моче используется только один инструмент и "детектор", каждый субъект исследования с использованием метода фармакодинамического биоанализа выступает в роли "детектора", отвечающего на известное или неизвестное количество действующего вещества. Несмотря на фундаментальные отличия между стандартным анализом концентрации в крови или моче и биоанализом, многие принципы стандартизации и валидации сопоставимы.

Линейность

14. Фармакодинамическая зависимость между дозой или концентрацией кортикостероидного лекарственного препарата и его исследуемым фармакодинамическим эффектом применима в биоанализе сужения сосудов при наличии оценки ее линейности. Несмотря на то, что существуют различные модели описания зависимости "доза – эффект", для биоанализа сужения сосудов применяется модель оценки E_{max} , или соответствующая сигмоидальная модель E_{max} , которая, рассчитывается по следующей формуле:

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

Величина эффекта (E) от введения любой дозы (D) рассчитывается исходя из значений 3 констант: исходного эффекта (E_0), максимального эффекта (E_{max}) и дозы, при введении которой эффект составляет половину от максимального (ED_{50}).

15. В условиях *in vivo* сужение сосудов приближается к максимуму. Таким образом, основной проблемой, требующей решения при использовании метода анализа сужения сосудов кожи для оценки биоэквивалентности, является выход за пределы линейного диапазона ответа микрососудов кожи при нанесении исследуемых препаратов. Относительно высокие дозировки кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения могут оказывать минимальное влияние на сужение сосудов независимо от интервала изменения величины дозы. При относительно низких дозировках кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения определение минимальной дозы, которая вызывает надежное и воспроизводимое сужение сосудов, представляет собой основную проблему. Определение минимальной дозы является аналогом определения нижнего порога количественного определения концентрации действующего вещества в крови или моче в процессе валидации

биоаналитических методик при построении стандартной фармакокинетической кривой. Для оценки правильности выбора ED_{50} , D_1 и D_2 необходимо построение и валидация стандартной кривой "доза – ответ".

16. Для стандартной валидации аналитических методик необходимо установление линейности ответа "детектора". При разработке анализа сужения сосудов также желательна линейность ответа. Поскольку промышленные рецептуры воспроизведенного и референтного кортикостероидных лекарственных препаратов могут быть зарегистрированы для применения в дозировках, соответствующих плато кривой "доза – ответ", методика должна быть оптимизирована для обеспечения сравнения препаратов в линейной части кривой.

17. Установление зависимости "доза – эффект" в отношении кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения должно быть основано на использовании способа, обеспечивающего надежное нанесение изучаемой дозы лекарственного препарата на кожу. Допускается использование одного из следующих методов, обеспечивающих надежное нанесение изучаемой дозы кортикостероидного лекарственного препарата:

метод длительности воздействия дозы;

метод разбавления;

метод поверхности.

Методы разбавления и длительности дозы являются хорошо стандартизуемыми и воспроизводимыми методами, однако метод разбавления не всегда позволяет учесть особенности различий в составе препаратов. Метод длительности воздействия дозы является наиболее подходящим для подтверждения биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения. Установление зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" для кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения позволит определить точки для кривой "ответ – время", когда сужение сосудов становится нечувствительным. В целом, чтобы гарантировать наблюдение максимального фармакодинамического ответа при каждой длительности дозы, временная динамика ответа должна определяться до возвращения к исходному уровню.

Правильность, прецизионность и чувствительность

18. Разработка методологии установления правильности, прецизионности и чувствительности биоанализа кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения должна проводиться одновременно с построением приемлемой стандартной кривой для анализа сужения сосудов. Для каждой группы пациентов в исследовании необходимо разработать указанную методологию и построить стандартную кривую для анализа сужения сосудов. Подобно стандартному анализу

концентрации действующего вещества в крови или моче, эти сведения получают с использованием контрольной группы, субъекты которой не подвергаются воздействию, и калибровочных стандартов, содержащих исследуемый кортикостероидный препарат для местного применения. Воспроизведение результатов испытаний в контрольной группе и с применением калибровочных стандартов позволяет оценить коэффициенты вариации. Подобно стандартным ВЭЖХ- и ГЖХ-методикам, калибровочный стандарт которых подразумевает оценку ответа "детектора" на известную концентрацию действующего вещества, в фармакодинамическом биоанализе кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения, основанном на длительности воздействия дозы, калибровочный стандарт подразумевает нанесение стандартной дозы кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения и ее воздействие на кожу в течение периодов времени разной продолжительности.

2. Оценка сужения сосудов

19. Применение аппаратной хромаметрии или колориметрии для обнаружения эритемы позволяет заменить субъективную визуальную оценку в рамках анализа сужения сосудов на объективную, определяемую количественно, оценку. Уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов принимаются результаты аппаратной оценки в исследованиях биоэквивалентности на основе анализа сужения сосудов. Однако при соответствующей валидации с установлением корреляции между измерениями хромаметра (колориметра) и визуальными оценками разрешается использование метода визуальной оценки степени сужения сосудов.

20. По сравнению с визуальной оценкой хромаметр обладает более высокой чувствительностью к побледнению кожи.

21. В связи с наличием циркадного ритма изменения реакции кожных сосудов, связанного с циркадным ритмом содержания кортизола в плазме побледнение кожи следует оценивать за 2 последовательных 24-часовых интервала (48 часов). Значения площади под фармакодинамической кривой (AUEC), полученные в течение по меньшей мере 24 часов с момента удаления или нанесения лекарственного препарата, применимы для оценки биоэквивалентности в методике, приведенной в пункте 51 настоящих Требований.

22. Показатели степени сужения сосудов, измеренные хромаметром и скорректированные по исходному значению состояния сосудов на контрольных участках кожи без нанесения лекарственного препарата (AUEC в контрольной группе), должны подтвердить, что у субъектов исследования отсутствуют:

разница в ответах кожи левой и правой рук на лекарственный препарат;

влияние на величину ответа места нанесения лекарственного препарата на кожу руки, расположенного не ближе 3 – 4 см до локтевой ямки или до запястья.

Если установлено наличие разницы в ответах или влияние на величину ответа места нанесения лекарственного препарата, следует использовать указанный в пункте 59 настоящих Требований дизайн клинического исследования, при котором схемы нанесения лекарственного препарата на каждую руку комплементарны (например, места нанесения исследуемого лекарственного препарата на одну руку совпадают с местами нанесения референтного лекарственного препарата на другую руку). Это позволяет минимизировать разницу в ответах или влияние на величину ответа места нанесения лекарственного препарата.

IV. Пилотное исследование зависимости "длительность воздействия дозы – ответ"

23. Целью пилотного исследования является оценка зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", которая должна быть изучена в ходе основного (опорного) исследования биоэквивалентности *in vivo* кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения. Данное исследование аналогично разработке стандартной кривой при анализе содержания действующего вещества в биологической матрице. Результат пилотного исследования позволяет получить сведения о зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", необходимые для определения параметров ED_{50} , D_1 и D_2 , используемые в опорном исследовании биоэквивалентности *in vivo*, и провести оценку доли субъектов, которые предположительно будут соответствовать минимальному значению отношения показателей AUEC для дозы D_2 к показателям AUEC для дозы D_1 в опорном исследовании. Поскольку результаты пилотного исследования могут функционально зависеть от условий исследования, включая среди прочих факторы характеристики группы субъектов, методологию оценки побледнения кожи, количество нанесенного лекарственного препарата, следует проводить пилотное исследование в каждом исследовательском центре для каждого референтного лекарственного препарата в исследовании.

1. Дизайн исследования и анализ

24. Исследование "длительность воздействия дозы – ответ" проводится только в отношении референтного кортикостероидного лекарственного препарата с рандомизацией участков нанесения по длительности воздействия дозы. Для учета поправки на изменение цвета участков кожи, подверженных воздействию лекарственного препарата в ходе исследования, независимо от продолжительности воздействия лекарственного препарата используют длительность воздействия дозы от

0,25 до 6,0 часов, а также ее нанесение на необработанные контрольные участки на каждой руке. Поскольку носитель (основа) соответствующего референтного кортикостероидного лекарственного препарата, как правило, недоступен, необработанные контрольные участки представляют собой необработанные участки кожи, а не области кожи, на которые нанесен носитель (основа).

25. Хронометрическая оценка фармакодинамического ответа на кортикостероидный лекарственный препарат для местного применения после каждого нанесения и удаления дозы лекарственного препарата проводится через разные промежутки времени, а не в одной временной точке.

26. К данным о зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" применяется подход нелинейной модели со смешанными эффектами или метод простого объединения данных для оценки величины популяционной ED_{50} , которая будет служить приближенным значением длительности воздействия дозы для подтверждения биоэквивалентности в основном (опорном) исследовании.

27. Исследования проводятся с участием 12 субъектов.

28. При наличии нескольких дозировок, пилотное и опорное исследования следует проводить с лекарственным препаратом в максимальной дозировке. Биовейвер для дополнительных дозировок в исследованиях биоэквивалентности для более низких дозировок дерматологического кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения разрешается применять при выполнении 2 условий:

получены положительные результаты изучения биоэквивалентности у человека (*in vivo*) для большей дозировки лекарственного препарата;

представлены данные о сопоставимости состава вспомогательных веществ более низких дозировок исследуемого лекарственного препарата с соответствующими дозировками референтного лекарственного препарата как в отношении их качественного состава (параметр Q_1), так и в отношении количественного содержания каждого компонента состава (параметр Q_2).

При невыполнении требований сопоставимости состава вспомогательных веществ по параметрам Q_1 и Q_2 для более низких дозировок исследуемого лекарственного препарата по отношению к соответствующим дозировкам референтного лекарственного препарата применение биовейвера для дополнительных дозировок возможно только при представлении заявителем обоснования отсутствия влияния разницы составов на эффективность и безопасность применения изучаемых лекарственных препаратов.

2. Критерии включения субъектов в исследование

29. При планировании и проведении исследования используются следующие критерии включения субъектов в исследование:

а) субъект имеет верифицированный диагноз "здоров";

б) у субъекта наблюдается выраженное сужение сосудов в ответ на применение кортикостероидного лекарственного препарата для местного действия (субъект, ответивший на лечение);

в) наличие подписанного информированного согласия субъекта;

г) готовность субъекта соблюдать условия проведения исследования.

3. Критерии невключения субъектов в исследование и критерии исключения субъектов из исследования

30. При планировании и проведении исследования используются следующие критерии невключения субъектов в исследование (а также критерии исключения из исследования):

а) клинически значимая артериальная гипертензия или болезни системы кровообращения;

б) курение в течение 1 недели до начала исследования и во время исследования;

в) потребление более 500 мг кофеина в день до начала или во время исследования (чашка кофе содержит около 85 мг кофеина);

г) клинически значимая алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе;

д) использование дерматологических лекарственных препаратов для местного применения, наносимых на переднюю поверхность предплечий (включая предшествующее нанесение кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения на определенный участок кожи в ходе фармакодинамического исследования) в течение 1 месяца до начала исследования;

е) нежелательные реакции на кортикостероидные лекарственные препараты местного или системного действия;

ж) любое заболевание в анамнезе или в настоящее время (включая активный дерматит) или любое другое дерматологическое состояние, которые могут существенно повлиять на фармакодинамический ответ на вводимый лекарственный препарат;

з) необходимость удаления с передних поверхностей предплечий субъекта волос, не позволяющих обеспечить нанесение соответствующей дозы лекарственного препарата на поверхность кожи;

и) применение субъектом любых вазоактивных лекарственных препаратов, способных повлиять на кровоток (вазоконстрикторов или вазодилаторов), независимо от порядка отпуска этих лекарственных препаратов (по рецепту или без рецепта). Примерами таких лекарственных препаратов являются нитроглицерин, гипотензивные и антигистаминные лекарственные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе аспирин), сиропы от кашля или сиропы для симптоматического лечения острой респираторной вирусной инфекции,

содержащие антигистаминные действующие вещества и (или) фенилпропаноламин, а также лекарственные препараты содержащие фентоламин;

к) любое очевидное различие в цвете кожи рук субъекта.

4. Ограничения в отношении субъектов во время исследования

31. Во время исследования в отношении субъектов устанавливаются следующие ограничения:

а) не допускаются физическая нагрузка на руки, а также интенсивная физическая нагрузка на организм в целом;

б) не допускается принимать ванну или душ в период нанесения лекарственного препарата и в период оценки реакции кожи;

в) не допускается нанесение косметических продуктов в виде мягких форм (кремов, смягчающих средств или аналогичных продуктов) на предплечья в течение 24 часов до начала исследования и в течение всего периода исследования.

5. Скрининг субъектов, ответивших на лечение

32. Включение в исследование субъектов, не ответивших на лечение, снижает возможность обнаружить по результатам исследования истинные различия между исследуемым и референтным лекарственными препаратами, если они существуют. Поэтому в пилотное исследование "длительность воздействия дозы – ответ" и опорное исследование биоэквивалентности необходимо включать только субъектов, ответивших на лечение.

33. Количественная оценка побледнения кожи в пилотном и основном (опорном) исследованиях с помощью хромаметра считается наиболее приемлемой. Однако из-за дискретности балльной шкалы (0 – 3 или 0 – 4 баллов) для визуального считывания определение статуса субъекта, ответившего на лечение, может быть основано на визуальной оценке. Предлагаемая длительность воздействия дозы составляет 4 часа (для препаратов III группы активности) или 6 часов с оценкой побледнения кожи через 2 часа после удаления лекарственного препарата. У субъекта, ответившего на лечение, при визуальной оценке цвета кожи устанавливается изменение цвета по меньшей мере на 1 единицу.

34. Чтобы сохранить участки кожи на предплечье для использования в исследованиях зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" и исследованиях биоэквивалентности, для определения статуса субъекта, ответившего на лечение, исследования проводятся на других участках.

35. В отчет об исследовании необходимо включить критерии определения субъектов, ответивших на лечение (включая длительность воздействия дозы, величину ответа и указание исследуемого участка кожи). Статус субъекта, ответившего на

лечение, может быть также подтвержден участием в предшествующем исследовании с анализом сужения сосудов.

6. Валидация прецизионности аналитической методики

36. Валидация прецизионности аналитической методики внутри участка кожи или между участками должна быть документирована у 4 – 6 субъектов, соответствующих критериям и ограничениям, изложенным в подразделах 2 – 4 настоящего раздела. Следует выбрать 4 необработанных контрольных участка на каждой передней поверхности предплечья. Четыре показания хромометра следует снять для каждого участка в течение 1 часа.

37. Валидационное исследование подтверждает приемлемую прецизионность с использованием хромометра для измерения степени побледнения кожи организацией, проводящей исследование биоэквивалентности. Исследование необходимо провести до введения лекарственного препарата.

38. Результаты необходимо изложить в отчете о пилотном исследовании (если такое исследование проводилось), а также в отчете об основном (опорном) исследовании биоэквивалентности *in vivo*.

7. Окклюзионное и неокклюзионное нанесение лекарственных препаратов

39. Информация о кортикостероидных препаратах для местного применения допускает использование окклюзионной повязки в терапии псориаза или трудно поддающихся лечению заболеваний. В информации о кортикостероидном лекарственном препарате (общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению) приводятся сведения о возможности или недопустимости использования данных лекарственных препаратов с окклюзионными повязками. Если в информации о референтном кортикостероидном лекарственном препарате указано на допустимость использования окклюзионной повязки, пилотное исследование "длительность воздействия дозы – ответ" и основное (опорное) исследование биоэквивалентности *in vivo* могут проводиться с использованием окклюзионной повязки. Однако такие исследования не являются предпочтительными, поскольку анализ ранее проведенных пилотных исследований позволяет предположить, что в таких условиях величина ED_{50} (длительность воздействия дозы для использования в основном (опорном) исследовании) будет уменьшаться по мере увеличения активности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения. Оценка зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" требует данных меньшей длительности воздействия дозы, чем ED_{50} . Очень короткая длительность воздействия дозы вызывает сложности при проведении исследования и

способствует высокой вариабельности ответа. Таким образом, применение окклюзии целесообразно только для лекарственных препаратов с более низкой активностью (например, для VI и VII групп активности). Если окклюзия используется для пилотного исследования, те же условия следует использовать в основном (опорном) исследовании

8. Способы нанесения и удаления лекарственных препаратов

40. В пилотном и основном (опорном) исследованиях приемлем любой из 2 способов нанесения и удаления лекарственного препарата:

а) разнесенное по времени нанесение и синхронное удаление, когда лекарственный препарат наносится на участки кожи в разное время, а удаляется в одно и то же время. После синхронного измерения исходного уровня сужения сосудов образцы препарата наносятся за 6; 4; 2; 1,5; 1; 0,75; 0,5; 0,25 часа до синхронного удаления всех нанесенных образцов препарата с кожи. Оценка побледнения кожи проводится через 0 (в момент времени непосредственно после удаления препарата); 2, 4, 6, 19 и 24 часа после удаления препарата;

б) синхронное нанесение и разнесенное по времени удаление, когда лекарственный препарат наносится на участки кожи в одно и то же время, а удаляется в разное время. После синхронного измерения исходного уровня сужения сосудов образцы препарата одновременно наносятся и затем удаляются спустя 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4; 6 часов после нанесения. Оценка побледнения кожи проводится через 6, 8, 11, 24 и 28 часов после нанесения препарата.

9. Стандартизация активности субъектов исследования, во время участия в исследовании

41. Все этапы и процедуры исследования у субъектов должны начинаться приблизительно в одно и то же время каждый день (допустимы отклонения в пределах 1 часа).

Должна проводиться проверка соблюдения достаточного отмывочного периода относительно неразрешенных лекарственных препаратов.

42. Предплечье субъекта исследования должно быть свободно от любых загрязнений или твердых частиц, которые способны препятствовать надлежащему нанесению лекарственного препарата или оценке фармакодинамического ответа. Проводить очищение кожи не рекомендуется из-за возможного влияния на процессы абсорбции действующего вещества и фармакодинамический ответ на лекарственный препарат. При необходимости очищение необходимо провести не менее чем за 2 часа до нанесения лекарственного препарата. Если очищение кожи проводилось, то информация о его проведении должна содержаться в отчете об исследовании.

43. Вне зависимости от условий проведения исследования (с окклюзией или без окклюзии) рекомендуется использовать защитное средство, не создающее эффекта окклюзионной повязки, для предотвращения размазывания или удаления кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения с участка кожи. Следует заботиться о недопущении контакта между защитным материалом и любым лекарственным препаратом с целью предотвращения непреднамеренной контаминации необработанных контрольных участков или других исследуемых участков.

44. Участки кожи должны быть удалены от локтевой ямки или запястья по меньшей мере на 3 – 4 см.

45. Референтный лекарственный препарат наносится на участки кожи одинаковой площади передних (внутренних) областей предплечий. Предлагаемая длительность воздействия дозы для пилотного исследования составляет 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4 и 6 часов, но может меняться в зависимости от исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата. 8 доз лекарственного препарата (то есть 8 участков кожи с нанесенным лекарственным препаратом (активные участки кожи)) должны быть поровну распределены между 2 руками субъекта исследований.

46. Количество лекарственного препарата, размер участка кожи, а также расстояние между участками должны определяться исследовательским центром. В рамках исследования используются дозы $2 - 10 \text{ мг/см}^2$ поверхности кожи и участки диаметром 1 см, если специально не обосновано иное. Участки должны располагаться на расстоянии 2,5 см между центрами в ряд или в шахматном порядке в зависимости от пригодности поверхности кожи (например, васкуляризации, наличия родинок и т. д.) и длины руки. Необходимо исключить из анализа данных субъектов, у которых сосудосуживающие ответы 2 соседних участков перекрываются и исследователь не может различить сосудосуживающий ответ на каждом исследуемом участке.

47. Включение субъекта в исследование на основе измерений хрометра проводится после оценки хрометром 2 необработанных контрольных участков кожи на каждой руке.

48. Участки, на которые наносятся 8 доз с различной длительностью воздействия, и 4 контрольных необработанных участка случайным образом распределяются среди выбранных у субъекта 12 участков, при этом на каждой руке субъекта должны располагаться 6 участков: 2 необработанных контрольных участка и 4 участка с нанесенным кортикостероидным лекарственным препаратом.

49. В исследованиях с визуальной оценкой не требуется выделение контрольных необработанных участков, поскольку оценивание предполагает визуальное сравнение обработанного участка и окружающей кожи. 8 доз кортикостероидного лекарственного препарата с различной длительностью воздействия случайным образом распределяются

между двумя руками субъекта, при этом на каждой руке субъекта должно быть 4 участка с нанесенным кортикостероидным лекарственным препаратом.

50. Перед измерением фармакодинамического ответа в конце периода наблюдения оставшийся после нанесения кортикостероидный лекарственный препарат для местного применения следует аккуратно удалить с поверхности кожи любым из следующих способов:

а) 3 последовательных промокания сухим ватным тампоном для удаления остатков лекарственного препарата. Данный способ пригоден при нанесении лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением, а также при синхронном нанесении кортикостероидного лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные промежутки времени;

б) промывание всех участков кожи мягким моющим средством и водой, промокание досуха участков неабразивным полотенцем и высушивание на воздухе в течение, по меньшей мере 5 минут перед оценкой. Если спустя 5 минут на коже субъекта обнаруживаются видимые кожные эффекты, связанные с промыванием, требуется больше времени до оценки. Данный способ пригоден при нанесении кортикостероидного лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением. Очистка поверхности рук проводится с применением минимального количества мягкого моющего средства (например, 1 капля жидкого моющего средства вспенивается на влажной поверхности рук, а затем смывается).

51. При нанесении лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением для всех длительностей воздействия дозы оценка исходного цвета кожи и побледнения кожи на каждом таком участке и необработанном контрольном участке проводится в течение 1 часа перед нанесением лекарственного препарата с наибольшей длительностью воздействия дозы и спустя 0, 2, 4, 6, 19 и 24 часа после удаления лекарственного препарата по схеме согласно приложению № 1. Точка "0" соответствует моменту удаления кортикостероидного лекарственного препарата.

При одновременном нанесении кортикостероидного лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные промежутки времени для всех длительностей воздействия доз оценка исходного цвета кожи и побледнения кожи на каждом таком участке и необработанном контрольном участке проводится в течение 1 часа перед нанесением кортикостероидного лекарственного препарата на активные участки и спустя 6, 8, 11, 24 и 28 часов после нанесения кортикостероидного лекарственного препарата по схеме согласно приложению № 2. Точка "0" соответствует моменту нанесения кортикостероидного лекарственного препарата.

Оптимальное время оценки для любого метода нанесения и удаления может потребовать корректировки расписания оценки эффекта для конкретного кортикостероидного лекарственного препарата и исследуемого участка кожи. Для

любого метода необходимо запланировать выполнение по меньшей мере одной оценки результата между 17 и 24 часами.

10. Анализ данных и фармакодинамическое моделирование

52. Требуется поправка первичных показаний хромометра для каждого профиля "побледнение кожи – время" (для участков с нанесением и контрольных участков без нанесения) относительно исходного уровня на этом участке. Показания хромометра для каждого участка нанесения кортикостероидного лекарственного препарата после поправки относительно исходного уровня необходимо скорректировать по среднему значению из 2 контрольных участков на той же руке с поправкой относительно исходного уровня (таблицы 1 – 3 приложения № 4).

Для каждой длительности воздействия дозы, скорректированной относительно исходного уровня и контрольным участкам (таблицы 1 и 4 приложения № 4) следует рассчитать методом трапеций одну из площадей под кривой ответа (AUEC):

$AUEC_{0-24}$ при нанесении лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением;

$AUEC_{6-28}$ при одновременном нанесении лекарственного препарата на все участки с последующим удалением через разные промежутки времени. Как правило рассчитывается AUEC для наибольшей длительности воздействия дозы до 28 часов после нанесения лекарственного препарата.

53. Подгонка кривой для данных "длительность воздействия дозы – время" посредством использования усредненных по субъектам данных для каждой длительности воздействия дозы не допускается. Необходимо осуществлять подгонку кривой по всем результатам наблюдений в отношении всех субъектов.

Программное обеспечение для моделирования должно позволять оценить ED_{50} и E_{max} для обобщенных данных 12 субъектов. Допустимы следующие методы подгонки кривой:

подгонка кривой в предположении нелинейной модели со смешанными эффектами (популяционная модель) с использованием соответствующего программного обеспечения (рисунок 1 приложения № 1). Нелинейная модель со смешанными эффектами учитывает внутри- и межиндивидуальную вариабельность;

подгонка кривой в предположении нелинейной регрессии методом наименьших квадратов с обобщением отдельных наблюдений всех субъектов (метод простого объединения данных).

54. По результатам оценки данных моделирования определяются для использования в основном (опорном) исследовании:

ED_{50} – длительность воздействия дозы, соответствующая половине максимального ответа;

D_1 – длительность воздействия дозы, соответствующая приблизительно половине ED_{50} ;

D_2 – длительность воздействия дозы, соответствующая приблизительно удвоенному значению ED_{50} .

Наблюдаемое значение ED_{50} может быть округлено до 15 минут для получения значения ED_{50} , используемого в основном (опорном) исследовании. Является приемлемым подтверждение зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", основанное на D_1 , составляющей 0,25 – 0,5 от наблюдаемой ED_{50} , и D_2 , составляющей 2 – 4 от наблюдаемой ED_{50} . Для активных кортикостероидных лекарственных препаратов с небольшими значениями ED_{50} необходима корректировка этих рекомендаций. Эти значения "охватывают" ED_{50} , составляя приблизительно 33 % и 67 %, от максимального ответа соответственно и образуют чувствительную часть кривой "длительность воздействия дозы – ответ".

55. Для данных полученных визуальным методом, проводится расчет:

площади под кривой эффекта (AUEC) для каждого профиля "сужение сосудов – время";

зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" в соответствии с пунктом 54 настоящих Требований;

показателей ED_{50} , D_1 и D_2 .

56. Если спонсор планирует обсудить вопросы, касающиеся валидации методики, профиля "длительность воздействия дозы – ответ" или других аспектов пилотного исследования "длительность воздействия дозы – ответ" до проведения основного (опорного) исследования *in vivo* биоэквивалентности, согласно пункту 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, спонсор клинического исследования вправе подать данные и резюме результатов пилотного исследования в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов для проведения экспертизы значений ED_{50} , D_1 и D_2 , а также представить предполагаемый протокол основного (опорного) исследования для их оценки в рамках научной и предрегистрационной консультации в соответствии с законодательством государств-членов.

При подаче результатов пилотного исследования спонсор вправе включить все данные исследования с обоснованием всех сведений, не включенных в фармакодинамический анализ.

Спонсор вправе принять решение, что уже обладает достаточными сведениями о зависимости "длительность воздействия дозы – ответ" исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения для проведения основного (опорного) исследования без пилотного исследования. Данное решение должно основываться на известных значениях ED_{50} , D_1 и D_2 соответствующего референтного лекарственного препарата в условиях клинического центра, что является неотъемлемой частью приемлемого основного (опорного) исследования. В целях одобрения данного решения спонсор вправе обратиться в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов за научной или предрегистрационной консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Формат представления компьютерных данных.

57. Первичные хроматические данные, скорректированные относительно исходного уровня данные, скорректированные относительно исходного уровня данные необработанных контрольных участков и данные AUEC должны быть представлены в виде отдельных файлов в табличном формате (примеры представлены в приложение № 3).

V. Основное (опорное) исследование биоэквивалентности *in vivo*

58. Целью основного (опорного) исследования является подтверждение в условиях *in vivo* биоэквивалентности исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата соответствующему референтному кортикостероидному лекарственному препарату. В настоящих Требованиях определено минимальное отношение для зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", которое является условием включения субъектов в анализ данных. Поэтому в целом основное (опорное) исследование может начинаться без научного консультирования с уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов.

1. Дизайн исследования

59. Стандартным дизайном исследования является фармакодинамическое исследование биоэквивалентности с повторением длительностей воздействия

однократных доз исследуемого и референтного кортикостероидных лекарственных препаратов в пределах одного дня и основанное на популяционном значении ED_{50} , установленном в пилотном исследовании.

60. Минимальное значение индивидуального отношения показателей AUEC в дозах D_2 и D_1 для референтного кортикостероидного лекарственного препарата должно составлять 1,25. Соответствие данному критерию определяется повторным нанесением референтного кортикостероидного лекарственного препарата в дозе D_1 , соответствующей приблизительно половине популяционной ED_{50} , и D_2 , соответствующей приблизительно удвоенной популяционной ED_{50} .

61. В исследование необходимо включить от 40 до 60 пригодных к оценке субъектов, то есть удовлетворяющих критериям "субъект ответивший на лечение" и "детектор" согласно пунктам 31-34, 68 настоящих Требований.

2. Критерии включения

62. В исследовании применяют критерии включения, описанные в подразделе 2 раздела IV настоящих Требований.

3. Критерии не включения субъектов в исследование и критерии исключения субъектов из исследования

63. В исследовании применяют критерии не включения и критерии исключения, описанные в подразделе 3 раздела IV настоящих Требований.

4. Ограничения в отношении субъектов во время исследования

64. Исследование имеет ограничения, описанные в подразделе 4 раздела IV настоящих Требований.

5. Скрининг субъектов, ответивших на лечение

65. Исследование участников на отклик (скрининг субъектов, ответивших на лечение) описано в подразделе 5 раздела IV настоящих Требований.

6. Валидация прецизионности аналитической методики

66. Валидация прецизионности аналитической методики описана в подразделе 6 раздела IV настоящих Требований.

7. Стандартизация активности субъектов исследования, во время участия в исследовании

67. Стандартизация активности субъектов исследования, во время исследования выполняется в соответствии с требованиями подраздела 9 раздела IV настоящих Требований.

68. Необходимо случайным образом распределять длительности воздействия исследуемых доз, нанесенных на участки кожи передней поверхности предплечий каждого субъекта согласно рекомендациям ниже. Участки нанесения могут быть с окклюзией или без окклюзии в соответствии с указаниями, приведенными в пункте 39 настоящих Требований, и результатам пилотного исследования. При проведении исследования на основе хромометрических оценок на каждой руке также необходимо оставлять необработанные контрольные участки кожи.

Участки с определением длительности воздействия дозы и контрольные участки на каждой руке должны включать в себя:

- участки с исследуемым лекарственным препаратом с длительностью воздействия дозы, приблизительно соответствующей ED_{50} , определенной для референтного лекарственного препарата в пилотном исследовании (2 участка на каждой руке);

- участки с референтным лекарственным препаратом с длительностью воздействия дозы, приблизительно соответствующей ED_{50} , как и для исследуемого лекарственного препарата (2 участка на каждой руке);

- участок с меньшей длительностью воздействия дозы референтного лекарственного препарата (1 участок на руку);

- участок с бóльшей длительностью воздействия дозы референтного лекарственного препарата (D_1) (1 участок на руку);

- контрольные участки без нанесения (2 участка на каждую руку).

Общее число исследуемых участков составляет 16 (по 8 участков на каждой руке). 8 нанесений следует рандомизировать, как указано выше. Схемы нанесения на каждой руке должны быть комплементарны, то есть D_2 является комплементарным D_1 , участки нанесения референтного лекарственного препарата комплементарны участкам нанесения исследуемого лекарственного препарата, а также комплементарны контрольные участки. Например, нанесение референтного лекарственного препарата на определенный участок кожи на одной руке предполагает нанесение референтного лекарственного препарата на соответствующий участок кожи на другой руке. При определении участка кожи на одной руке как контрольного, соответствующий участок на второй руке также становится контрольным.

В качестве репрезентативной последовательности нанесения длительностей воздействия доз для каждого конкретного субъекта допускается использовать следующий порядок:

Локтевая ямка	
левая рука	правая рука
D ₁	D ₂
ИП	РП
К	К
РП	ИП
К	К
ИП	РП
D ₂	D ₁
РП	ИП
Запястье	
Примечание.	ИП – исследуемый лекарственный препарат;
РП	– референтный лекарственный препарат;
К	– контрольный участок;

69. Обязанностью спонсора является описание точной схемы участков нанесения лекарственных препаратов на кожу, то есть медиальное (ульнарное) и латеральное (радиальное) расположение участков по отношению к оси тела, а также расположение участков выше и ниже по отношению друг к другу.

70. Для оценки длительности воздействия дозы ED₅₀, D₁ и D₂ используется метод разнесенного по времени нанесения лекарственного препарата и синхронного удаления или метод синхронного нанесения лекарственного препарата и разнесенного по времени удаления в соответствии с методологией, использованной в пилотном исследовании.

При разнесенном по времени нанесении и синхронном удалении для любой длительности воздействия дозы и необработанных контрольных участков исходная оценка проводится в течение 1 часа перед нанесением лекарственного препарата с наибольшей длительностью воздействия дозы и спустя 0, 2, 4, 6, 19 и 24 часа после удаления лекарственного препарата. Фактическое время будет зависеть от времени дозирования и исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата для местного применения. Точка "0" соответствует моменту удаления лекарственного препарата.

При синхронном нанесении и разнесенном по времени удалении для любой длительности воздействия дозы и необработанных контрольных участков исходная оценка проводится в течение 1 часа перед нанесением лекарственного препарата на активные участки, побледнение кожи оценивается после нанесения лекарственного препарата в точке D₂ и спустя 6, 8, 11, 24 и 28 часов. Фактическое время будет зависеть

от времени дозирования и исследуемого кортикостероидного лекарственного препарата. Точка "0" соответствует моменту нанесения лекарственного препарата. Если D_2 для определенного лекарственного препарата составляет, например, 4 часа, первая после исходной оценка побледнения на всех участках кожи с нанесением лекарственного препарата и контрольных участках проводится через 4 часа. Для любого метода необходимо запланировать по меньшей мере 1 оценку между 17 часами и 24 часами.

8. Анализ данных и статистический анализ

Анализ данных

71. Необходима поправка первичных показаний хрометра для каждого профиля "побледнение кожи – время" (для участков с нанесенным лекарственным препаратом и контрольных участков без нанесения) на исходное значение на данном участке. Следует скорректировать каждый участок нанесения лекарственного препарата после поправки относительно исходного уровня по среднему значению из 2 контрольных участков на той же руке с поправкой относительно исходного уровня (таблицы 1 – 4 приложения № 4 к настоящим Требованиям).

Следует рассчитать АУЕС для каждой скорректированной относительно исходного уровня длительности воздействия дозы на контрольных участках (таблицы 3 – 6 приложения № 4):

$AUEC_{(0-24)}$ для нанесения препарата в разное время с последующим синхронным удалением;

$AUEC_{(D_2-28)}$ (от времени D_2 до 28 часов) для синхронного нанесения препарата с последующим удалением в разное время.

В анализ данных допускается включать только данные "детекторов", то есть субъектов, значения АУЕС которых для двух длительностей воздействия D_1 и D_2 являются отрицательными и которые отвечают критерию "длительность воздействия дозы – ответ", описанному в таблице 6 приложения № 4 и в таблице 1 приложения № 5.

Критерий "длительность воздействия дозы – ответ":

$$\frac{AUEC \text{ в момент } D_2}{AUEC \text{ в момент } D_1} \geq 1,25$$

где:

$AUEC \text{ в момент } D_2 = 0,5 \times (AUEC \text{ в момент } D_2 \text{ (левая рука)} + AUEC \text{ в момент } D_2 \text{ (правая рука)});$

AUEC в момент $D_1 = 0,5 \times (\text{AUEC в момент } D_1 \text{ (левая рука)} + \text{AUEC в момент } D_1 \text{ (правая рука)})$.

72. Анализ данных проводится в отношении субъектов с полным набором данных, то есть с данными о результатах двукратных оценок D_1 и D_2 и четырехкратных оценок исследуемого и референтного лекарственных препаратов и контрольных участков.

73. Оценка биоэквивалентности должна быть основана на значениях AUEC, рассчитанных в соответствии с пунктом 71 настоящих Требований при длительности воздействия дозы, приблизительно равной ED_{50} для исследуемого и референтного лекарственных препаратов (на участках, которые указаны в пункте 68 настоящих Требований).

74. Необходимо представить все данные исследования, включая данные субъектов, не ответивших на лечение. Любые данные, не используемые в оценке биоэквивалентности, необходимо сопроводить обоснованием (например: "субъект, не ответивший на лечение", "перекрывание сосудосуживающих эффектов на соседних участках" и др.).

Статистический анализ

75. Статистический анализ требует использования непреобразованных данных, поскольку значения AUEC для исследуемого и референтного лекарственных препаратов, рассчитанные с поправкой относительно исходного уровня и относительно необработанного контрольного участка, как правило, являются отрицательными, но иногда могут быть и положительными. Наличие положительных и отрицательных значений избавляет от использования стандартных статистических преобразований. Не допустимо применять приближенные методы расчета (например, расчет доверительного интервала для разности средних значений исследуемого и референтного лекарственных препаратов и вычисление отношения границ данного доверительного интервала и оценки среднего значения референтного препарата). Предпочтительной методикой вычисления точного доверительного интервала для непреобразованных данных является методика расчета по Locke C.S. позволяет вычислить.

76. По методике Locke C.S. необходимо рассчитать 90 % доверительный интервал для отношения среднего AUEC исследуемого препарата (среднее значение 4 повторностей) к среднему AUEC для референтного препарата (среднее значение 4 повторностей) согласно приложению № 5.

77. В настоящее время не установлены границы признания биоэквивалентности. Во время оценки представленных данных может потребоваться использование границ

признания биоэквивалентности более широких, чем 80,00 – 125,00%, являющихся стандартными, что может увеличить сроки оценки данных.

78. Отчет об исследовании должен содержать рандомизационный код, определяющий нанесение на конкретные участки кожи каждой длительности воздействия дозы и контрольные участки.

Формат представления компьютерных данных

79. Первичные хроматические данные, скорректированные относительно исходного уровня данные, скорректированные относительно исходного уровня и необработанных контрольных участков данные и данные AUEC должны быть размещены в виде отдельных файлов в табличном формате (примеры представлены в приложении № 4).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Требованиям к проведению
фармакокинетического и
клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

СХЕМА

**предлагаемого протокола пилотного исследования
с разнесенным по времени нанесением и синхронным
удалением лекарственного препарата**

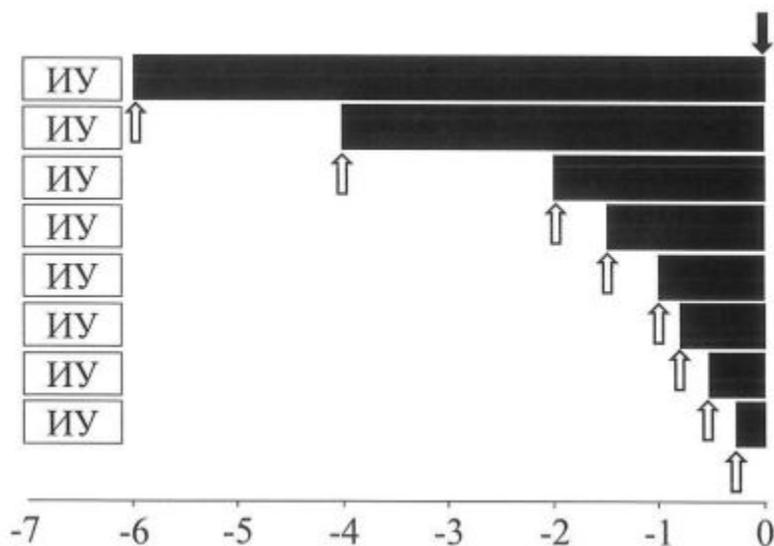


Рисунок 1

График оценки исходного цвета кожи, цвета кожи после нанесения и удаления лекарственного препарата

Примечание. -7...0 – время до удаления лекарственного препарата (ч);

ИУ – исходный уровень сужения сосудов кожи;

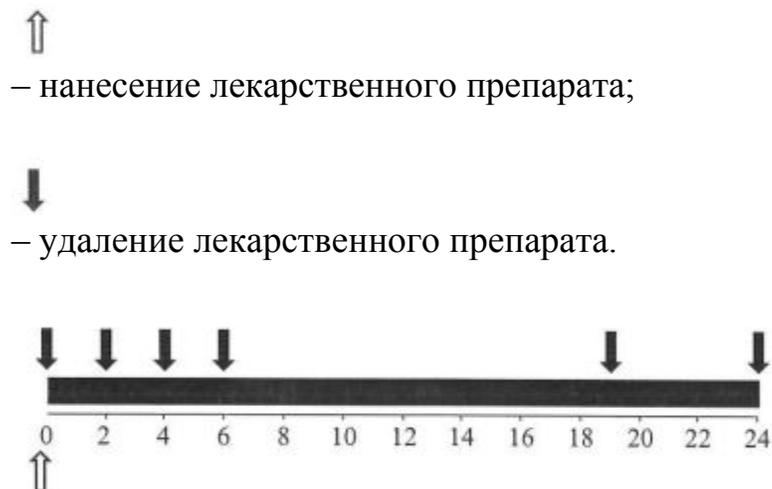


Рисунок 2

График оценки побледнения кожи

Примечание. 0...24 – время после лекарственного препарата (ч);

↑
– время удаления лекарственного препарата;

↓
– время оценки результатов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Требованиям к проведению
фармакокинетического и
клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

СХЕМА

предлагаемого протокола пилотного исследования

с синхронным нанесением и разнесенным по времени удалением лекарственного препарата

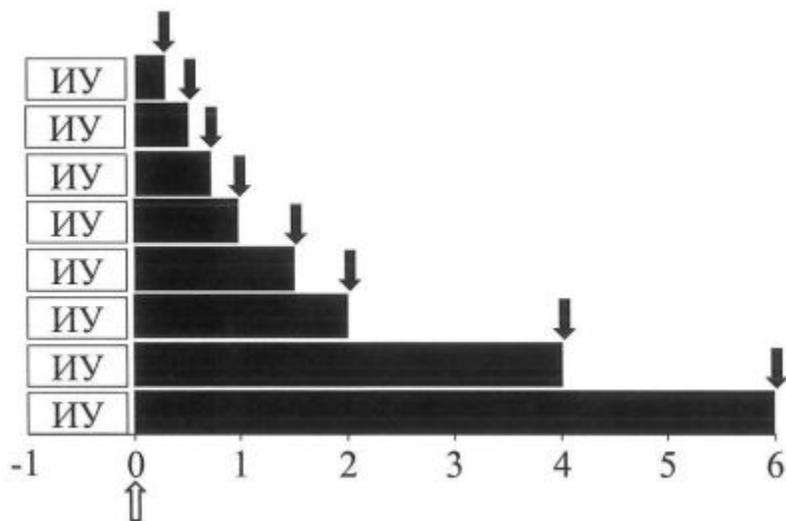


Рисунок 1

График оценки исходного цвета кожи, цвета кожи после нанесения и удаления лекарственного препарата

Примечание. -1...6 – время после нанесения лекарственного препарата (ч);
ИУ – исходный уровень степени сужения сосудов кожи;

↑
– нанесение лекарственного препарата;

↓
– удаление лекарственного препарата.

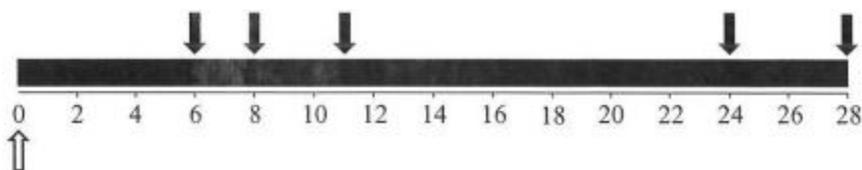


Рисунок 2

График оценки побледнения кожи

Примечание. 0...28 – время после нанесения лекарственного препарата (ч);



– время нанесения лекарственного препарата;



– время оценки результатов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Требованиям к проведению
фармакокинетического и
клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

ПРИМЕР

табличного и графического представления результатов пилотного исследования

1. Исследования при нанесении кортикостероидного лекарственного препарата в разное время с последующим синхронным удалением и при одновременном нанесении на все участки с последующим удалением через разные промежутки времени одинаково приемлемы.

2. В настоящем Приложении приведены результаты исследования с использованием только 2 контрольных участков без нанесения лекарственного препарата на каждой руке. Коррекция значений цвета кожи на остальных участках руки проводилась путем вычитания среднего значения цвета кожи этих 2 контрольных участков из каждого значения цвета кожи участка с нанесенным лекарственным препаратом на той же руке.

3. В таблице 1 представлены хроаметрические данные для одного субъекта исследования за 24 часа. Данные с поправкой на исходный уровень представлены в таблице 2. Данные с поправкой на исходный уровень скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата, после поправки на исходный уровень и данные $AUEC_{(0-24)}$ представлены в таблице 3. В примере приведенном в таблице 3, каждый участок нанесения лекарственного препарата корректировался относительно контрольного участка без нанесения лекарственного препарата.

4. В таблице 4 представлены значения $AUEC_{0-24}$. Подгонка кривой для модели E_{max} к обобщенным данным представлена на рисунке 1.

Таблица 1

1	1	не обр.	-	0,63	-	-	-	0,33	0,66
				0,55	0,97	0,06			
1	1	обр.	-	0,28	0,35	0,01	-	0,14	-
							0,47		0,31
1	1,5	не обр.	-	-	0,02	-	0,48	0,15	-
				0,05		0,17			0,43
1	1,5	обр.	-	0,01	0,40	0,34	-	0,64	-
							0,41		0,35
1	2	не обр.	-	0,01	-	-	-	0,83	0,72
					0,62	0,19	0,73		
1	2	обр.	-	-	0,40	-	0,03	1,18	-
				0,03		0,13			1,36
1	4	не обр.	-	-	-	0,00	0,87	-	0,29
				0,88	0,11			0,41	
1	4	обр.	-	0,07	0,15	-	-	-	0,09
						0,23	0,25	0,06	
1	6	не обр.	-	0,28	-	-	0,11	0,93	0,33
					0,39	1,15			
1	6	обр.	-	0,24	-	-	-	0,79	0,26
					0,07	0,45	0,17		

Таблица 3

Значения показаний хромаметра для субъекта исследования с поправкой на исходный уровень, скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата, и данные $AUEC_{(0-24)}$

Субъект	Длительность воздействия дозы, ч	Участок (обработанный/не обработанный лекарственным препаратом)	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата						$AUEC_{(0-24)}$ *
				0	2	4	6	19	24	
1	0,25	обр.	-	-	-	-	-	-	-	-1,23
				0,60	0,22	0,30	0,02	0,04	0,11	
1	0,5	обр.	-	0,25	-	0,41	-	0,21	-	-7,39
					0,75		1,15		0,09	
1	0,75	обр.	-	-	0,28	-	-	0,28	0,33	-1,48
				0,10		0,13	0,67			
1	1	обр.	-	-	0,90	0,98	-	-	-	-3,80
				0,35			0,41	0,19	0,97	
1	1,5	обр.	-	0,06	0,38	0,51	-	0,49	0,08	-0,23
							0,89			
1	2	обр.	-	-	1,02	0,06	0,76	0,35	-	5,77
				0,04					2,08	
1	4	обр.	-	0,95	0,26	-	-	0,35	-	-4,74
						0,23	1,12		0,20	
1	6	обр.	-	-	0,32	0,70	-	-	-	-1,53
				0,04			0,28	0,14	0,07	

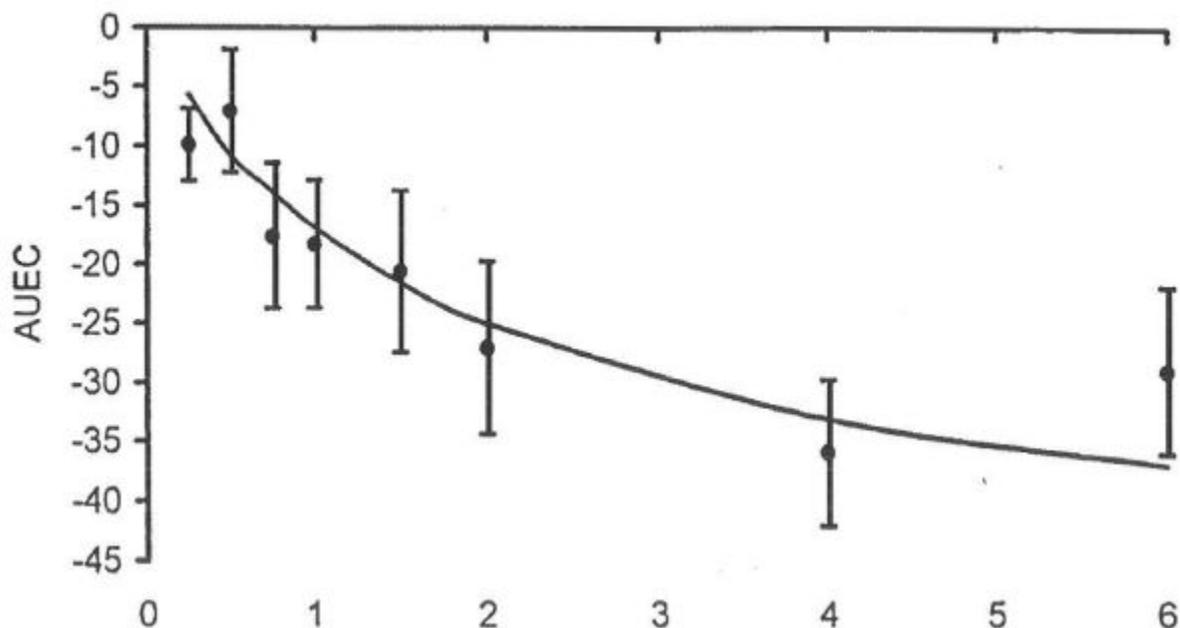
Примечание. * Значения $AUEC_{(0-24)}$ рассчитаны на основе данных, скорректированных относительно исходного уровня сосудистой реакции и изменения цвета контрольных участков кожи в соответствующие моменты времени.

Таблица 4

Значения $AUEC_{(0-24)}$ для 12 субъектов исследования при заданной длительности воздействия дозы

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

4. Наблюдаемые средние значения $AUEC_{(0-24)}$ (черные точки) и стандартная ошибка среднего (верхние и нижние пределы), а также модель E_{max} (непрерывная линия) с подгонкой кривой в соответствии с обобщенными данными исследования зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", полученными от 12 субъектов исследования в пилотном исследовании, приведены на рисунке.



Примечания: 1. 0...6 – длительность воздействия дозы (ч).

2. Данные, скорректированные относительно исходного уровня и контрольных участков, поэтому значение AUEC принято равным 0 при нулевой длительности воздействия дозы.

3. Подгонка кривой для модели E_{\max} производилась с использованием программного обеспечения для популяционного фармакокинетическо-фармакодинамического моделирования данных. Популяционные значения после подгонки кривой составляли: $ED_{50} = 1,89$ ч, $E_{\max} = 48,80$ единиц шкалы хрометра в час.

4. На основе этих данных о длительности воздействия, дозы отобранные как приблизительное значение ED_{50} для сравнения исследуемого и референтного лекарственных препаратов, а также значения D_1 и D_2 для основного (опорного) исследования биоэквивалентности *in vivo* составили: приблизительное значение $ED_{50} = 2,0$ ч, $D_1 = 1,0$ ч и $D_2 = 4,0$ ч.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4
к Требованиям к проведению
фармакокинетического
и клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

ПРИМЕР

табличного представления результатов данных основного (опорного) исследования и их анализа

1. В настоящем документе представлены хрометрические данные и значения $AUEC_{(0-24)}$ основного (опорного) исследования биоэквивалентности *in vivo*, соответствующего пилотному исследованию, приведенному в приложении № 3 к Требованиям к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения (далее – Требования). В основном (опорном) исследовании сравнение основано на анализе зависимости "длительность воздействия дозы – ответ", приведенном в пункте 4 примера результатов пилотного исследования (приложение № 3 к Требованиям).

2. В настоящем документе даны рекомендации по использованию 2 контрольных участков без нанесения лекарственного препарата на каждой руке и вычитанию

среднего значения для этих 2 участков из каждого значения участка с нанесением лекарственного препарата на той же руке.

3. В таблице 1 представлены исходные данные для 1 субъекта за 24 часа. В таблице 2 представлены данные с поправкой на исходный уровень. В таблице 3 представлены данные, скорректированные относительно контрольных участков без нанесения после поправки на исходный уровень. В настоящем примере каждый участок нанесения лекарственного препарата корректировался согласно соответствующему контрольному участку без нанесения лекарственного препарата.

4. В таблице 4 представлены значения, скорректированные относительно контрольных участков после поправки на исходный уровень для исследуемого и референтного лекарственных препаратов для всех субъектов. В таблице 5 представлены данные. $AUEC_{(0-24)}$ для правой и левой руки и средние значения двух рук для D_1 и D_2 для всех субъектов. В таблице 5 определены "детекторы", то есть пригодные к оценке субъекты, удовлетворяющие критерию "длительность воздействия дозы – ответ". В таблице 6 представлены данные $AUEC_{(0-24)}$ для правой и левой руки и средние значения двух рук для исследуемого и референтного лекарственных препаратов для всех субъектов для длительности воздействия дозы 2,0 часа, выделены средние значения $AUEC_{(0-24)}$ двух рук для "детекторов". Только данные "детекторов", включены в оценку биоэквивалентности, как описано в приложении № 5 к Требованиям.

Таблица 1

Исходные хронометрические данные для субъекта

Субъект	Обработка	Рука (правая/левая)	Место нанесения	Участок обработанный/не обработанный лекарственным препаратом)	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
						0	2	4	6	19	24
1	А	П	1	не обр.	7,34	7,23	8,09	7,64	7,82	7,68	8,71
1	А	П	1	обр.	7,11	7,86	7,59	5,92	6,23	6,32	7,30
1	Б	П	2	не обр.	6,18	7,38	7,26	6,85	7,35	7,14	7,87
1	Б	П	2	обр.	6,79	6,29	6,12	4,45	5,88	6,01	7,26
1	В	П	3	не обр.	6,28	7,32	7,80	6,77	7,75	6,59	7,55
1	В	П	3	обр.	7,78	9,26	9,30	7,42	8,24	7,40	8,59
1	Г	П	4	не обр.	9,31	10,19	10,61	9,56	10,88	9,52	10,13
1	Г	П	4	обр.	7,38	8,22	6,94	5,07	6,98	7,24	7,91
1	В	Л	1	не обр.	7,62	7,98	7,56	7,48	7,24	6,73	7,49
1	В	Л	1	обр.	6,97	5,42	5,39	4,39	4,79	5,76	6,45
1	Б	Л	2	не обр.	7,12	6,32	6,76	6,25	6,74	6,80	7,58

1	Б	Л	2	обр.	7,46	4,48	4,38	4,11	4,39	6,27	7,25
1	А	Л	3	не обр.	7,69	7,03	7,73	7,21	7,87	7,89	8,38
1	А	Л	3	обр.	8,99	8,75	8,07	6,74	6,53	7,14	8,25
1	Г	Л	4	не обр.	8,99	8,28	8,95	8,50	9,10	9,05	9,93
1	Г	Л	4	обр.	8,80	8,04	6,71	5,51	5,14	7,05	7,96

Примечания: Обработка:

А – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_1 (1 ч)

Б – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_2 (4 ч)

В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы, равной 2 ч

Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы, равной 2 ч

Таблица 2

Значения показаний хрометра для субъекта исследования с поправкой на исходный уровень

Субъект	Обработка *	Рука (правая/левая)	Место нанесения	Участок обработанный/не обработанный лекарственным препаратом)	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата					
						0	2	4	6	19	24
1	А	П	1	не обр.	-	0,11	0,75	0,30	0,48	0,34	1,37
1	А	П	1	обр.	-	0,75	0,48	1,19	0,88	0,79	0,19
1	Б	П	2	не обр.	-	1,20	1,08	0,67	1,17	0,96	1,69
1	Б	П	2	обр.	-	0,50	0,67	2,34	0,91	0,78	0,47
1	В	П	3	не обр.	-	1,04	1,52	0,49	1,47	0,31	1,27
1	В	П	3	обр.	-	1,48	1,52	0,36	0,46	0,38	0,81
1	Г	П	4	не обр.	-	0,88	1,30	0,25	1,57	0,21	0,82
1	Г	П	4	обр.	-	0,84	0,44	2,31	0,40	0,14	0,53
1	В	Л	1	не обр.	-	0,36	0,06	0,14	0,38	0,89	0,13
1	В	Л	1	обр.	-	1,55	1,58	2,58	2,18	1,21	0,52
1	Б	Л	2	не обр.	-	0,80	0,36	0,87	0,38	0,32	0,46

1	Б	Л	2	обр.	-	-	-	-	-	-	-	-
						2,98	3,08	3,35	3,07	1,19	0,21	
1	А	Л	3	не обр.	-	-	0,04	-	0,18	0,20	0,69	
						0,66		0,48				
1	А	Л	3	обр.	-	-	-	-	-	-	-	
						0,24	0,92	2,25	2,46	1,85	0,74	
1	Г	Л	4	не обр.	-	-	-	-	0,11	0,06	0,94	
						0,71	0,04	0,49				
1	Г	Л	4	обр.		-	-	-	-	-	-	
						0,76	2,09	3,29	3,66	1,75	0,84	

Примечания: Обработка:

А – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_1 (1 ч)

Б – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_2 (2 ч)

В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы равной 2 ч

Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы равной 2 ч

Таблица 3

Значения показаний хромаметра для субъекта исследования с поправкой на исходный уровень, скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата и данные $AUEC_{(0-24)}$

Субъект	Обработка	Рука (правая/левая)	Место нанесения	Участок (обработанный/ не обработанный лекарственным препаратом)	Исходный уровень	Часы после удаления лекарственного препарата						$AUEC_{(0-24)}$	
						0	2	4	6	19	24		
1	А	П	1	обр.	-	0,86	-	-	-	-	-	-	-25,98
							0,27	1,49	1,36	1,13	1,18		
1	Б	П	2	обр.	-	-	-	-	-	-	-	-	-45,53
						1,70	1,75	3,01	2,08	1,74	1,22		
1	В	П	3	обр.	-	0,44	0,00	-	-	-	-	-	-16,20
								0,85	1,01	0,69	0,46		
1	Г	П	4	обр.	-	-	-	-	-	-	-	-	-27,29
						0,04	1,74	2,56	1,97	0,35	0,29		
1	В	Л	1	обр.	-	-	-	-	-	-	-	-	-27,19
						1,91	1,52	2,44	1,80	0,32	0,39		
1	Б	Л	2	обр.	-	-	-	-	-	-	-	-	-42,26
						2,18	2,72	2,48	2,69	0,87	0,67		
1	А	Л	3	обр.	-	0,42	-	-	-	-	-	-	-46,87
							0,96	1,77	2,64	2,05	1,43		

1	Г	Л	4	обр.	-	-	-	-	-	-	-	-58,77
						0,05	2,05	2,80	3,77	1,81	1,78	

Примечание: Обработка:

А – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_1 (1 ч)

Б – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы D_2 (4 ч)

В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы, равной 2 ч

Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы, равной 2 ч

Таблица 4

Значения показаний хромаметра с поправкой на исходный уровень, скорректированные по контрольным участкам без нанесения лекарственного препарата для 12 субъектов исследования

Исследуемый лекарственный препарат

Субъект	Обработка *	Рука (правая/левая)	Место нанесения	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	В	П	3	0,44	0,00	-0,85	-1,01	-0,69	-0,46
1	В	Л	1	-1,91	-1,52	-2,44	-1,80	-0,32	-0,39
2	В	П	3	-1,51	-3,29	-3,45	-4,11	-0,89	-1,26
2	В	Л	1	0,23	-1,09	-0,94	-2,15	-2,05	-0,66
3	В	Л	3	-1,29	-1,75	-0,96	-0,90	-3,06	-1,05
3	В	П	2	0,02	-1,43	-2,24	-1,16	-1,56	-1,72
4	В	П	1	-0,02	-0,19	-0,52	-1,00	-0,43	-0,50
4	В	Л	3	-0,12	0,15	-0,29	-0,06	-0,07	0,12
5	В	Л	3	-0,36	-0,01	-0,19	-0,06	-0,72	-0,28
5	В	П	1	-0,02	-0,63	-1,13	-0,90	-0,88	-0,03
6	В	П	4	-0,80	0,60	0,32	0,30	-1,09	-1,53
6	В	Л	3	-1,08	-0,45	-0,98	-0,83	-1,18	-0,07
7	В	П	4	-0,28	0,25	-0,34	-0,64	-0,64	-0,41
7	В	Л	1	0,67	0,74	0,72	1,03	0,33	-0,11
8	В	П	4	-0,40	0,49	0,46	0,00	-0,35	0,78
8	В	Л	3	0,30	0,05	0,07	0,19	-0,05	-0,28
9	В	П	1	-0,71	-1,13	-1,94	-2,40	-1,70	-1,41
9	В	Л	3	-0,34	-0,52	-1,46	-1,41	-0,31	-1,10
10	В	П	1	-0,49	-0,43	-0,63	-0,10	-0,50	-1,10

10	В	Л	3	0,10	-0,66	-0,44	-0,68	-0,34	-0,86
11	В	Л	2	-0,58	-0,93	-1,60	-2,29	-0,24	-0,54
11	В	П	3	0,12	-1,67	-1,71	-2,34	0,15	-1,28
12	В	Л	3	0,05	-0,08	-0,18	-0,35	-1,28	-0,46
12	В	П	3	-0,60	0,15	0,19	-0,42	-0,40	-0,32
Среднее значение				-0,30	-0,57	-0,86	-0,96	-0,76	-0,62
Стандартное отклонение, SD				0,65	0,91	1,01	1,12	0,76	0,59
Ошибка среднего значения, SE				0,13	0,19	0,21	0,23	0,16	0,12
Коэффициент вариации, % CV				217	161	118	117	100	96
* П р и м е ч а н и е :									
Обработка В – исследуемый лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2 часа									

Референтный лекарственный препарат

Субъект	Обработка *	Рука (правая/левая)	Место нанесения	Часы после удаления лекарственного препарата					
				0	2	4	6	19	24
1	Г	П	4	-0,04	-1,74	-2,56	-1,97	-0,35	-0,29
1	Г	Л	4	-0,05	-2,05	-2,80	-3,77	-1,81	-1,78
2	Г	П	4	-0,23	-1,58	-2,53	-2,53	0,00	-0,49
2	Г	Л	4	-2,30	-2,88	-2,15	-3,05	2,09	0,27
3	Г	П	1	1,25	-0,10	-1,99	-1,52	0,24	-1,24
3	Г	Л	4	-0,04	-0,28	-1,30	-1,23	-0,77	-1,07
4	Г	П	4	-0,43	-0,34	-1,50	-1,80	-0,74	-0,96
4	Г	Л	2	-0,47	-0,22	-0,49	-0,83	-0,89	-0,82
5	Г	Л	2	-0,71	-1,77	-1,62	-2,62	-0,76	-0,60
5	Г	П	3	0,46	-1,23	-1,23	-1,61	-1,70	-0,47
6	Г	П	1	-0,11	0,20	1,35	0,86	-0,77	-1,00
6	Г	Л	4	-0,95	-1,07	-0,52	-1,17	-2,33	-1,52
7	Г	П	2	-0,22	-0,30	-0,42	-0,18	-0,74	-1,00
7	Г	Л	4	-0,51	0,03	-0,76	-0,12	-0,42	-1,24
8	Г	П	2	0,51	0,30	0,92	0,63	0,56	0,34
8	Г	Л	1	-0,44	0,08	-0,16	-0,95	-2,00	-1,49
9	Г	П	4	-0,40	-1,15	-2,25	-2,57	-1,20	-1,55
9	Г	Л	2	-1,16	-1,05	-1,90	-1,80	-1,06	-1,42
10	Г	Л	3	0,28	-0,31	-1,16	-1,40	-0,64	-0,57
10	Г	П	1	-0,14	-0,05	-0,24	-0,63	-0,41	-1,09
11	Г	П	1	-0,46	-0,82	-1,10	-2,15	-0,47	-0,59
11	Г	Л	4	-0,15	-1,45	-1,66	-1,61	-1,14	0,55
12	Г	П	1	-0,25	-0,76	-1,35	-2,29	-1,23	-0,99
12	Г	Л	4	1,89	0,73	2,07	0,82	-0,59	0,70

Среднее значение	-0,19	-0,74	-1,06	-1,40	-0,71	-0,76
Стандартное отклонение, SD	0,79	0,87	1,23	1,20	0,90	0,68
Ошибка среднего значения, SE	0,16	0,18	0,25	0,25	0,18	0,14
Коэффициент вариации, % CV	405	117	116	86	126	89

*Примечание:

Обработка Г – референтный лекарственный препарат при длительности воздействия дозы 2 часа

Таблица 5

Значения $AUEC_{(0-24)}$ для правой и левой руки и среднее значение для двух рук при длительностях воздействия дозы, равных D_1 и D_2 , а также отношение среднего значения $AUEC$ при D_2 к среднему значению $AUEC$ при D_1 для 12 субъектов

$AUEC_{(0-24)}$ при D_1				$AUEC_{(0-24)}$ при D_2				$AUEC$ при $D_2 /$ $AUEC$ при D_1
субъект	рука (левая/ правая)	$AUEC$	$AUEC$ (среднее)	субъект	рука (левая/ правая)	$AUEC$	$AUEC$ (среднее)	
1	П	-25,98	-36,42	1	П	-45,53	-43,90	1,21
1	Л	-46,87		1	Л	-42,26		
2	П	-62,43	-45,09	2	П	-69,72	-59,96	1,33
2	Л	-27,76		2	Л	-50,20		
3	П	-22,53	-28,41	3	П	-31,87	-64,04	2,25
3	Л	-34,29		3	Л	-96,21		
4	П	-7,49	-11,70	4	П	-27,48	-23,30	1,99
4	Л	-15,91		4	Л	-19,12		
5	Л	-16,59	-17,36	5	Л	-25,01	-16,58	0,95
5	П	-18,14		5	П	-8,15		
6	П	-8,24	-10,44	6	П	-27,36	-9,33	0,89
6	Л	-12,64		6	Л	8,70		
7	П	-10,89	-13,36	7	П	-20,44	-23,68	1,77
7	Л	-15,83		7	Л	-26,92		
8	Л	7,08	4,69	8	Л	-26,16	-21,02	-4,48
8	П	2,31		8	П	-15,88		
9	Л	-34,22	-13,82	9	Л	-33,80	-21,39	1,55
9	П	6,58		9	П	-8,97		
10	Л	-4,10	3,06	10	Л	-52,60	-43,79	-14,29
10	П	10,23		10	П	-34,97		
11	П	-33,30	-37,30	11	П	-57,00	-52,20	1,40
11	Л	-41,30		11	Л	-47,40		
12	П	-0,55	-21,06	12	П	-29,24	-28,22	1,34

12	Л	-41,57	12	Л	-27,20
----	---	--------	----	---	--------

Примечание: Значения, взятые в рамку указывают, что отношение среднего значения AUEC при D₂ к D₁ 1,25.

Таблица 6

Значения AUEC₍₀₋₂₄₎ для правой и левой руки и среднее значение для двух рук для исследуемого и референтного лекарственных препаратов для 12 субъектов при длительности воздействия дозы, равной 2 часа

AUEC ₍₀₋₂₄₎ исследуемого лекарственного препарата					AUEC ₍₀₋₂₄₎ референтного лекарственного препарата				
субъект	рука (левая/правая)	место нанесения	AUEC	AUEC (среднее)	субъект	рука (левая/правая)	место нанесения	AUEC	AUEC (среднее)
1	П	3	-16,20	-21,69	1	П	4	-27,29	-43,03
1	Л	1	-27,19		1	Л	4	-58,77	
2	Л	3	-56,98	-48,52	2	П	4	-28,65	-22,20
2	П	1	-40,06		2	Л	4	-15,75	
3	Л	3	-43,63	-38,99	3	П	1	-15,27	-18,65
3	П	2	-34,36		3	Л	4	-22,03	
4	П	1	-14,06	-7,62	4	П	4	-26,67	-22,42
4	Л	3	-1,18		4	Л	2	-18,18	
5	Л	3	-8,39	-13,34	5	Л	2	-35,48	-34,25
5	П	1	-18,29		5	П	3	-33,01	
6	П	4	-9,51	-15,23	6	П	1	0,01	-18,83
6	Л	3	-20,96		6	Л	4	-37,68	
7	П*	4	-12,05	0,98	7	П	2	-12,17	-10,96
7	Л*	1	14,01		7	Л	4	-9,75	
8	П*	4	0,30	0,56	8	П	2	13,57	-7,94
8	Л*	3	0,81		8	Л	1	-29,45	
9	П*	1	-43,68	-32,05	9	П	4	-41,15	-37,40
9	Л*	3	-20,42		9	Л	2	-33,65	
10	П*	1	-10,61	-11,51	10	Л	3	-20,35	-16,10
10	Л*	3	-12,41		10	П	1	-11,86	
11	Л*	2	-26,33	-26,18	11	П	1	-26,13	-26,73
11	П*	3	-26,04		11	Л	4	-27,33	
12	Л*	3	-15,77	-11,62	12	П	1	-35,19	-12,56
12	П*	3	-7,47		12	Л	4	10,08	
Среднее значение			-18,77	-18,77	Среднее значение			-22,59	-22,59
Стандартное отклонение, SD			16,45	15,28	Стандартное отклонение, SD			16,14	10,92

Ошибка среднего значения, SE	3,36	3,12	Ошибка среднего значения, SE	3,30	2,23
Коэффициент вариации, %CV	88	81	Коэффициент вариации, %CV	71	48

Примечание: Обведены данные AUEC семи субъектов, у которых отношение AUEC при D₂ к D₁ 1,25 (таблица 5), то есть субъектов исследования, пригодных к оценке. Эти данные AUEC использованы для расчета 90% доверительного интервала согласно приложению № 5 к Требованиям.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5
к Требованиям к проведению
фармакокинетического
и клинического исследования
биоэквивалентности
кортикостероидных
лекарственных препаратов
для местного применения

РАСЧЕТ

точного 90 % доверительного интервала для непреобразованных данных по Locke C.S.

В настоящем документе представлена методика расчета точного 90 % доверительного интервала по непреобразованным данным основного (опорного) исследования биоэквивалентности приведенным в таблице 6 приложения № 5 к Требованиям к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения. Для расчета доверительного интервала использованы только средние значения AUEC "детекторов". Средние значения AUEC субъектов исследования в основном (опорном) исследовании, соответствующие критерию "длительность воздействия дозы – ответ", приведенному в пункте 71 Требований к проведению фармакокинетического и клинического исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения, приведены в следующей таблице.

Субъект	AUEC ₍₀₋₂₄₎ исследуемого лекарственного препарата (среднее)	AUEC ₍₀₋₂₄₎ референтного лекарственного препарата (среднее)
2	-48,52	-22,20
3	-38,99	-18,65
4	-7,62	-22,42
7	0,98	-10,96
9	-32,05	-37,40
11	-26,18	-26,73
12	-11,62	-12,56

Для расчета доверительного интервала следует вычислить следующие промежуточные величины:

$$\bar{X}_T = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_{T_i} \quad \text{и} \quad \bar{X}_R = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_{R_i}$$

где:

n – число пригодных к оценке субъектов (7 в данном примере).

Далее по приведенным ниже формулам необходимо рассчитать выборочное среднее, выборочную дисперсию и выборочную ковариацию для средних значений АУЕС отдельных субъектов, пригодных к оценке.

$$\hat{\sigma}_{TT} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_{T_i} - \bar{X}_T)^2}{n-1} \quad \hat{\sigma}_{RR} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_{R_i} - \bar{X}_R)^2}{n-1}$$

$$\hat{\sigma}_{TR} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_{T_i} - \bar{X}_T)(X_{R_i} - \bar{X}_R)}{n-1}$$

В данном примере эти значения составили:

$$\bar{X}_T = -23,43, \quad \bar{X}_R = -21,56, \quad \hat{\sigma}_{TT} = 323,13, \quad \hat{\sigma}_{RR} = 80,10, \quad \hat{\sigma}_{TR} = 78,83$$

t определяют как значение 95-ого перцентиля t -распределения с $n - 1$ степенями свободы. Например, при $n = 7$ значение t (для 6 степеней свободы) составляет 1,9432.

Далее определяют

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

Для построения корректного доверительного интервала требуется выполнение условия: $G < 1$.

Если $G \geq 1$, исследование не соответствует требованиям биоэквивалентности *in vivo*. В данном примере G составляет 0,0930.

Если $G < 1$, рассчитывают:

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

В данном примере K составляет 2,791.

После этого становится возможным рассчитать границы доверительного интервала:

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

В данном примере границы 90 % доверительного интервала составляют 53,60 % и 165,90 % на основе данных семи пригодных к оценке субъектов."

4. Дополнить приложением № 10 следующего содержания:

"ПРИЛОЖЕНИЕ № 10
к Правилам проведения
исследований
биоэквивалентности
лекарственных препаратов в
рамках Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ к проведению фармакокинетического и клинического изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

I. Общие положения

1. Настоящие Требования содержат указания по проведению исследований, необходимых для определения эффективности, безопасности, биофармацевтических и фармакокинетических свойств лекарственных препаратов в лекарственной форме с модифицированным высвобождением для приема внутрь, внутримышечного и подкожного введения и трансдермальных лекарственных форм в отношении человека, а также по установлению общих принципов планирования, проведения и оценки результатов таких исследований.

2. Настоящие Требования содержат также указания по проведению исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов с пролонгированным и отсроченным высвобождением.

3. Каждое из обстоятельств, при которых может быть разработан лекарственный препарат в лекарственной форме с модифицированным высвобождением (далее – лекарственный препарат с модифицированным высвобождением), требует отдельных рекомендаций и стандартов. Эти обстоятельства делятся на 3 группы:

а) регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением новых химических соединений;

б) регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, действующее вещество которого зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения (например, препарата с обычным высвобождением);

в) упрощенная регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, ссылающаяся на лекарственный препарат с модифицированным высвобождением, находящийся на рынке (например, регистрация в качестве воспроизведенного или гибридного лекарственного препарата).

4. В каждом конкретном случае должны быть определены виды и количество выполняемых исследований с учетом свойств и области применения лекарственной формы, а также предполагаемого терапевтического применения лекарственного препарата.

II. Определения

5. Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

"внутримышечный (подкожный) депо-препарат" (depot formulation) – препарат для внутримышечного или подкожного введения, высвобождающий действующее вещество непрерывно в течение определенного отрезка времени. К подкожным препаратам относят имплантаты;

"лекарственная форма с двухфазным высвобождением" (biphase release formulation) – лекарственная форма, которая в первую фазу быстро высвобождает часть дозы, обеспечивающей терапевтическую концентрацию действующего вещества в течение короткого отрезка времени после применения. В течение второй, продленной, фазы происходит высвобождение остальной части дозы, необходимой для поддержания эффективной терапевтической концентрации действующего вещества в течение продолжительного периода;

"лекарственная форма с обычным высвобождением" (immediate release dosage form, immediate release formulation) – лекарственная форма, скорость, и (или) время, и (или) место высвобождения действующего вещества которой не модифицируются введением специальных вспомогательных веществ и (или) применением особой технологии производства;

"лекарственная форма с отсроченным высвобождением" (delayed release dosage form, delayed release formulation) – лекарственная форма, высвобождение действующего вещества которой является отложенным на определенный отрезок времени после применения дозы. Последующее высвобождение аналогично высвобождению из лекарственной формы с обычным высвобождением;

"лекарственная форма с пульсирующим (прерывистым) высвобождением" (pulsatile release dosage form) – лекарственная форма с порционным высвобождением действующего вещества через определенные интервалы времени;

"многоединичная лекарственная форма" (multiple-unit dosage form) – лекарственная форма, содержащая множество отдельных (например, в желатиновой капсуле) или спрессованных в таблетку единиц (например, пеллет или гранул), каждая из которых содержит вспомогательные вещества, контролирующие высвобождение действующего вещества";

"одноединичная лекарственная форма" (single-unit dosage form) – лекарственная форма, состоящая только из одной единицы (например, в форме осмотической таблетки);

"пластырь трансдермальный" (transdermal patch, transdermal drug delivery system) – мягкая форма лекарственного препарата различного размера, содержащая одно действующее вещество или более, наносимая на неповрежденную кожу для достижения системной доступности. Существует 2 основных типа пластырей трансдермальных в зависимости от способа распределения действующего вещества в компонентах пластыря:

матричные (с высвобождением действующего вещества путем диффузии);

резервуарные (с контролируемым мембраной высвобождением действующего вещества из жидкой камеры).

III. Обоснование разработки

6. Разработка лекарственного препарата с модифицированным высвобождением действующего вещества должна основываться на четко определенной клинической необходимости (например, повышение восприимчивости и (или) безопасность пациентов) и на единстве физиологических, фармакодинамических и фармакокинетических принципов.

7. Регистрационное досье лекарственного препарата с модифицированным высвобождением должно содержать полное обоснование физической формы лекарственного препарата (с модифицированным высвобождением и механизма высвобождения), выбора лекарственной формы (с описанием функциональных характеристик препарата *in vitro* и *in vivo*), выбора содержания действующего вещества в единице лекарственной формы, а также клинического обоснования новой лекарственной формы (в особенности в связи с предлагаемыми показаниями к применению и режимом дозирования).

1. Клиническое обоснование

8. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением приемлема, если действующее вещество способно обеспечивать желаемый клинический эффект при фармакокинетическом профиле, отличающемся от достигаемого профиля при применении лекарственной формы с обычным высвобождением.

9. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением может иметь ряд преимуществ по сравнению с лекарственной формой с обычным высвобождением, например:

а) уменьшенные флуктуации (колебания) плазменной концентрации препарата, способные обеспечить более продолжительные эффекты и (или) уменьшенную частоту возникновения случаев и (или) интенсивность нежелательных реакций;

б) меньшая частота применения и потенциальное повышение восприимчивости пациентами;

в) другой путь введения (внутримышечное, подкожное или с использованием пластырей трансдермальных) (за исключением приема внутрь).

10. Разработка лекарственной формы с двухфазным высвобождением целесообразна при необходимости быстрого начала действия лекарственного препарата с последующим пролонгированным высвобождением.

11. Разработка лекарственной формы с отсроченным высвобождением целесообразна в целях защиты действующего вещества от кислой среды желудка, защиты желудка от действующего вещества или если высвобождение действующего вещества предусмотрено в определенном сегменте кишечника.

12. Разработка лекарственной формы с пульсирующим (прерывистым) высвобождением целесообразна, если лечение требует коррекции с учетом суточного (циркадного) ритма имеющегося состояния или при необходимости введения с низкой частотой, а для достижения эффективности необходим колеблющийся профиль плазменной концентрации, свойственный лекарственной форме с обычным высвобождением.

2. Применение и режим дозирования

13. В регистрационном досье лекарственного препарата необходимо четко указать условия введения лекарственной формы с модифицированным высвобождением и, если приемлемо, ее применение вместе с лекарственной формой с обычным высвобождением в следующих ситуациях:

в начале лечения;

при необходимости подбора дозы;

для поддержания терапевтического эффекта;

при лечении острых заболеваний;

для особых групп населения (пожилые люди, дети и пациенты с почечной или печеночной недостаточностью).

В регистрационном досье лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимо обосновать отсутствие дозировок лекарственных форм с модифицированным высвобождением, охватывающих все необходимые уровни доз (например, низкие дозы для специальных групп населения).

При наличии в обороте одновременно модифицированных и немодифицированных лекарственных форм необходимо в информации о лекарственном препарате дать рекомендации:

по замене лекарственных форм с обычным высвобождением на лекарственные формы с модифицированным высвобождением;

по обеспечению оптимальных условий применения (например, указания не жевать или не разрушать таблетки), если это влияет на биофармацевтические свойства лекарственного препарата.

IV. Исследования лекарственных форм с модифицированным высвобождением, содержащих новые химические соединения в качестве действующих веществ

14. Если новое химическое соединение входит в качестве действующего вещества в состав разрабатываемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, регистрационное досье такого препарата должно содержать соответствующие фармацевтические и химические данные, необходимые доклинические исследования и полный комплект данных клинических исследований.

1. Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь, содержащих новое химическое соединение

15. Новое химическое соединение, входящее в качестве действующего вещества в состав разрабатываемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, требует представления всех фармакокинетических данных. Дополнительная документация, специфичная для лекарственной формы с модифицированным высвобождением, включает в себя данные исследований, направленных на оценку факторов, влияющих на биофармацевтические характеристики лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, как это указано в подразделе 1 раздела V настоящих Требований.

16. Для предотвращения дублирования исследований (например, исследование дозовой и временной зависимости) рекомендуется в период клинической разработки проводить фармакокинетические исследования лекарственной формы с модифицированным высвобождением как можно раньше. Начальные исследования I фазы разработки (например, исследования, впервые проводимые с участием человека)

проводят, используя раствор для приема внутрь или лекарственный препарат с обычным высвобождением, в ходе которых получают основные фармакокинетические характеристики действующего вещества (t_{max} , V_d , Cl , терминальный период полувыведения, путь (пути) выведения). Исследования взаимодействия лекарственных средств и исследования в особых группах населения проводят, используя лекарственный препарат с модифицированным высвобождением. В дополнение к обычным фармакокинетическим исследованиям, необходимым для любого нового лекарственного препарата (например, определение фармакокинетических параметров при однократном и многократном введении доз, а также (при необходимости) влияние пищи и пропорциональность дозы), необходимо описать механизм контроля высвобождения действующего вещества. Это осуществляется в ходе исследований биоэквивалентности (относительной биодоступности), выполняемых с использованием различных составов и (или) методов производства, в которых, например, изменяется количество вспомогательного вещества, контролирующего высвобождение. Если возможно, полученные *in vivo* фармакокинетические профили необходимо сопоставить с профилями высвобождения действующего вещества *in vitro* (приложение № 1 к настоящим Требованиям).

Исследования влияния пищи на лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь

17. Взаимодействие с пищей может быть обусловлено действующим веществом или лекарственным препаратом (последнее наиболее важно для препаратов с модифицированным высвобождением).

18. Оптимальные экспериментальные условия исследования влияния пищи предполагают употребление очень жирной пищи непосредственно перед приемом лекарственного препарата в соответствии с указаниями подраздела 1 раздела V настоящих Требований.

19. Исследования влияния пищи на лекарственные препараты с модифицированным высвобождением рекомендуется проводить на ранних этапах разработки, чтобы в исследования клинической эффективности и безопасности можно было включить соответствующие рекомендации по применению препарата по отношению к приему пищи. Это также важно для безопасности, поскольку оценить перспективный риск быстрого высвобождения дозы необходимо перед началом исследований эффективности и безопасности.

20. Для оценки влияния пищи на абсорбцию действующего вещества нового лекарственного препарата иногда достаточно провести перекрестное исследование в 2 группах (прием лекарственного препарата с модифицированным высвобождением натощак и после приема пищи). При наличии клинически значимого влияния пищи на

лекарственный препарат с модифицированным высвобождением, может потребоваться дополнительное исследование (исследования) с использованием раствора для приема внутрь для оценки того, относится ли влияние пищи к лекарственному препарату, лекарственной форме или к действующему веществу. В этом случае можно провести перекрестное исследование в 4 группах: лекарственный препарат с модифицированным высвобождением натощак и после приема пищи в сравнении с раствором для приема внутрь (или препаратом с обычным высвобождением, если не представляется возможным использовать раствор), принимаемым натощак и после приема пищи.

21. При наличии клинически значимого влияния пищи на лекарственный препарат с модифицированным высвобождением, для разработки рекомендаций по дозированию могут потребоваться дополнительные исследования взаимодействия лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с пищей (например, исследования влияния различных видов пищи в зависимости от ее калорийности и состава, направленные на установление влияния пищи, принимаемой в определенное время до и после приема лекарственного препарата, и т. д.).

2. Фармакокинетические исследования пластырей трансдермальных

22. Если новое химическое действующее вещество разрабатывается для применения в составе пластыря трансдермального, регистрационное досье такого лекарственного препарата должно содержать соответствующие фармацевтические и химические данные, необходимые доклинические исследования, а также полный комплект данных клинических исследований.

23. В целом кинетика доставки действующего вещества из пластыря трансдермального определяется взаимодействием между действующим веществом, вспомогательными веществами лекарственного препарата и кожей. Для оценки характеристик диффузии действующего вещества и лимитирующей скорости стадии, определяющей системную биодоступность (например, высвобождение и (или) накопление кожей действующего вещества), и (или) других соответствующих свойств лекарственного препарата, необходимо провести исследования *in vitro* и *in vivo*. Фармакокинетические исследования должны включать исследования по однократному и многократному применению, учитывающие такие аспекты, как:

зависимость абсорбции, от места нанесения;

флуктуацию концентраций;

латентный период;

профиль "концентрация – время" после удаления пластыря трансдермального.

Желательно установить связь между свойствами *in vitro* и *in vivo* (IVIVC) для пластыря трансдермального. В случае разработки нескольких дозировок необходимо

исследовать пропорциональность этих дозировок в соответствии с требованиями подраздела 1 раздела V настоящих Требований.

24. В дополнение к стандартным исследованиям I фазы необходимо провести исследование на:

раздражение кожи;

сенсibilизацию (приложение № 2 к настоящим Требованиям);

фототоксичность и адгезивность пластыря трансдермального (приложение № 3 к настоящим Требованиям).

При оценке адгезивности пластыря трансдермального необходимо учесть влияние внешних факторов (например, температуры, солнцезащитных кремов). Как правило, пластыри трансдермальные предназначены для применения у пожилых лиц. Следовательно, испытания необходимо проводить с участием лиц с состоянием кожи, характерным для такой возрастной группы. Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) к лекарственному препарату должна содержать конкретные указания по применению в особых случаях (например, в сауне). Для предотвращения ошибок применения пластырей трансдермальных (например, при плохом зрении) разработка пластырей трансдермальных незаметных на коже пациента должна рассматриваться с консервативной точки зрения. В таких случаях для увеличения заметности пластыря на него наносят легко заметную краску.

3. Фармакокинетические исследования внутримышечных (подкожных) депо-препаратов

25. Кинетика внутримышечных (подкожных) депо-препаратов определяется взаимодействием действующего вещества лекарственного препарата и мышечной ткани. Для оценки характеристик диффузии действующего вещества из внутримышечного или подкожного депо и лимитирующей скорость стадии, определяющей системную биодоступность (например, высвобождение действующего вещества из кожного резервуара) и (или) обстоятельств, опосредованных препаратом, необходимо провести исследования *in vitro* и *in vivo*. Фармакокинетические исследования должны включать в себя исследования с однократным и многократным введением дозы внутримышечных (подкожных) депо-препаратов, учитывающие определенные аспекты (например, зависимость абсорбции от места применения, флуктуацию концентрации, латентный период). Необходимо установить связь между свойствами *in vitro* и *in vivo* (IVIVC) для внутримышечных (подкожных) депо-препаратов. В случае применения нескольких дозировок внутримышечных (подкожных) депо-препаратов необходимо соответствующим образом исследовать пропорциональность этих дозировок внутримышечных (подкожных) депо-препаратов.

V. Исследования лекарственных форм с модифицированным высвобождением, действующее вещество которых зарегистрировано в составе лекарственного препарата с другой скоростью высвобождения

26. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением разрабатываются на основе существующей зависимости между фармакологическим (токсикологическим) ответом и характеристиками системной экспозиции действующего вещества и (или) метаболита (метаболитов). Следовательно, цель разработки лекарственной формы с модифицированным высвобождением в большинстве случаев состоит в достижении общей экспозиции (AUC) действующего вещества, аналогичной лекарственной форме с обычным высвобождением. Не обязательно применять те же номинальные дозы, поскольку лекарственная форма с модифицированным высвобождением может иметь другую степень абсорбции или метаболизма.

27. В целом лекарственные формы с модифицированным высвобождением не являются биоэквивалентными соответствующей лекарственной форме с обычным высвобождением. Использование только фармакокинетических данных может быть недостаточным для выполнения оценки соотношения "польза – риск" для лекарственной формы с модифицированным высвобождением по сравнению с обычной лекарственной формой, применяемой в соответствующих дозах. При отсутствии иного обоснования помимо фармакокинетических данных необходимо получить дополнительные данные клинических исследований, указанные в подразделе 2 настоящего раздела.

28. В случае, если дозировка новой лекарственной формы с модифицированным высвобождением отличается от дозировки зарегистрированной лекарственной формы с обычным высвобождением, это отличие и отличия в возможных режимах дозирования необходимо четко указать в общей характеристике лекарственного препарата, листке-вкладыше и маркировке. Необходимо также указать наиболее важные обычные меры минимизации рисков, связанных с ошибками применения таких дозировок лекарственных форм. Заявитель должен подтвердить, что польза новой лекарственной формы превышает потенциальные риски, характерные для данного препарата (например, неправильное применение).

29. Новый лекарственный препарат необходимо охарактеризовать в соответствующих фармакокинетических, фармакодинамических и клинических исследованиях эффективности (безопасности) при однократном и многократном введении доз. В некоторых случаях могут потребоваться дополнительные исследования (например, если препарат с модифицированным высвобождением применяется с помощью нового пути введения, необходимо проведение фармакокинетического исследования в целях получения характеристик метаболического профиля).

30. Токсикологические, фармакологические или клинические испытания для определения свойств действующего вещества лекарственных форм с модифицированным высвобождением не требуются при условии, что при применении лекарственных препаратов с модифицированным и обычным высвобождением наблюдается сходная общая экспозиция действующего вещества (метаболитов).

31. Зарегистрированный лекарственный препарат с обычным высвобождением, содержащий то же действующее вещество, что и в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, является референтным лекарственным препаратом. Референтный лекарственный препарат используется в фармакокинетических и терапевтических исследованиях до тех пор, пока не будет установлено, что различия между референтным и исследуемым лекарственным препаратами не влияют на характеристики высвобождения и биодоступности.

1. Фармакокинетические исследования

32. Цель фармакокинетических исследований заключается в характеристике *in vivo* лекарственного препарата с модифицированным высвобождением путем определения:

- а) скорости и степени абсорбции;
- б) флуктуации концентрации действующего вещества в равновесном состоянии;
- в) вариабельности между субъектами фармакокинетических исследований, обусловленной составом лекарственного препарата или методом его производства;
- г) пропорциональности дозы лекарственного препарата;
- д) факторов, влияющих на функциональные характеристики лекарственного препарата с модифицированным высвобождением;
- е) риска непредвиденных характеристик высвобождения (например, быстрого высвобождения дозы).

33. Фармакокинетические исследования основываются на измерениях концентрации действующего вещества и (или) метаболита, а в некоторых случаях в сочетании с определением острого фармакодинамического эффекта. В связи с существенным влиянием состава лекарственного препарата на его биофармацевтические свойства, требования к изучению метаболитов, содержащиеся в Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 (далее – Правила проведения исследования биоэквивалентности), не применяются. Необходимо определять концентрацию метаболитов, поскольку изменение скорости абсорбции или пути введения может изменить степень и путь метаболизма.

34. Фармакокинетические исследования проводят с участием здоровых добровольцев или (из соображений безопасности) с участием пациентов.

35. При проведении фармакокинетических исследований с многократным введением дозы необходимо подтвердить достижение равновесного состояния. Достижение равновесного состояния при отсутствии иного обоснования определяется сравнением по меньшей мере 3 предварительно установленных концентраций перед введением каждой дозы лекарственного препарата. Фармакокинетические исследования с многократным введением дозы не требуются в случае отсутствия кумуляции действующего вещества (то есть его несущественного содержания в организме человека в конце периода дозирования), исходя из критериев, приведенных в подразделе 1 раздела VI настоящих Требований.

36. В отношении сопутствующего приема пищи необходимо провести исследование биоэквивалентности с многократным введением дозы с учетом условий, указанных в общей характеристике лекарственного препарата, до достижения равновесного состояния. Если в общей характеристике лекарственного препарата устанавливается определенное время приема пищи (интервал времени) по отношению к введению лекарственного препарата, это время (интервал времени) должно соблюдаться на протяжении всего исследования, в том числе в день определения фармакокинетических профилей. Если в общей характеристике лекарственного препарата рекомендуется принимать лекарственный препарат натощак (без определения границ времени) или независимо от приема пищи, в день определения фармакокинетических профилей необходимо использовать худший вариант приема лекарственного препарата натощак (например, натощак утром и в течение 4 часов без еды после приема препарата). Если в общей характеристике лекарственного препарата рекомендуется принимать лекарственный препарат после приема пищи, на протяжении всего исследования, включая дни определения фармакокинетических профилей, необходимо принимать пищу с нормальным содержанием калорий, если другие условия приема пищи не установлены в общей характеристике лекарственного препарата.

Скорость и степень абсорбции, флуктуация действующего вещества

37. Скорость и степень абсорбции действующего вещества лекарственной формы с модифицированным высвобождением необходимо оценить путем сравнения со скоростью и степенью абсорбции действующего вещества лекарственной формы с обычным высвобождением после однократного введения и при наличии кумуляции после многократного введения.

К исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся:

в исследованиях с однократным введением дозы:

$AUC_{(0-t)}$;

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

$AUC_{(t-\infty)}$ (остаточная площадь);

C_{max} ;

t_{max} ;

$t_{1/2}$;

t_{lag} ;

для исследований с многократным введением дозы:

$AUC_{(0-t)}$;

$t_{max,ss}$;

$C_{max,ss}$;

$C_{min,ss}$;

флуктуация концентрации.

Необходимо обосновать фармакокинетический параметр (параметры), выбранный в качестве основного для сравнения, то есть параметр, рассматриваемый в качестве наиболее вероятно отражающего эффективность и безопасность лекарственного препарата.

38. Необходимо подтвердить, что лекарственная форма с модифицированным высвобождением обладает заявленными характеристиками высвобождения. Рекомендуется использовать деконволюцию данных "концентрация – время" для лекарственной формы с модифицированным высвобождением в сравнении с соответствующей лекарственной формой с обычным высвобождением для определения кумулятивного профиля абсорбции (или высвобождения *in vivo*) во времени для лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Для подтверждения заявленных характеристик высвобождения необходимо использовать кумулятивное абсорбированное количество и скорость абсорбции во времени.

39. После многократного введения дозы необходимо исследовать флуктуацию концентрации действующего вещества. Если не обосновано иное, лекарственная форма с модифицированным высвобождением должна показывать аналогичные или меньшие флуктуации по сравнению с лекарственной формой с обычным высвобождением.

40. Если лекарственная форма с модифицированным высвобождением подлежит введению пациентам, ранее получавшим лекарственную форму с обычным высвобождением (например, в случае смены формы дозирования или переключения) для поддержания равновесной концентрации необходимо предусмотреть специальные инструкции по применению такой смены дозирования или в ходе переключения.

Дозы и дозировки, подлежащие исследованию

41. Если действующее вещество и лекарственная форма с модифицированным высвобождением проявляют линейные фармакокинетические свойства, достаточно сравнить лекарственную форму с модифицированным высвобождением и лекарственную форму с обычным высвобождением после однократного введения и в случае накопления действующего вещества после многократного введения одной величины дозы.

42. Если действующее вещество и лекарственная форма с модифицированным высвобождением проявляют нелинейную фармакокинетику (в терапевтическом диапазоне плазменной концентрации), необходимо сравнить лекарственную форму с модифицированным высвобождением и лекарственную форму с обычным высвобождением как минимум в наибольшей и наименьшей дозах. Если лекарственные формы с модифицированным и обычным высвобождением проявляют различную степень нелинейности, при необходимости можно сравнить их дополнительные дозировки.

2. Исследования вариабельности фармакокинетических параметров

43. В исследованиях с однократным и многократным введением доз, описанных в настоящем подразделе, необходимо определить межиндивидуальную вариабельность фармакокинетических параметров, представляющих интерес, и сравнить по этому критерию лекарственные формы с модифицированным и обычным высвобождением. Предпочтительно, чтобы вариабельность для лекарственной формы с модифицированным высвобождением не превышала вариабельность для лекарственной формы с обычным высвобождением, если только это превышение вариабельности не обосновано с точки зрения потенциальных клинических последствий.

3. Исследование пропорциональности дозировок

44. При наличии нескольких дозировок или возможности одновременного приема нескольких единиц лекарственной формы с модифицированным высвобождением в целях достижения желаемой дозы необходимо исследовать пропорциональность различных дозировок или принимаемых доз лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Пропорциональность дозы необходимо оценить с помощью исследования с однократным и в случае накопления действующего вещества с многократным введением доз, в которых после коррекции дозы сравниваются представляющие интерес фармакокинетические параметры всех дозировок (доз). В этом случае не применимы основанные на AUC и 25 % диапазоне приемлемости критерии пропорциональности дозы, приведенные в Правилах проведения исследований биоэквивалентности, поскольку они применимы лишь к выбору дозировки в исследованиях биоэквивалентности.

4. Основные факторы, влияющие на функциональные характеристики лекарственного препарата с модифицированным высвобождением

Пища

45. В фармакокинетическом исследовании с однократным введением дозы необходимо исследовать влияние пищи на биодоступность лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Оптимальные экспериментальные условия для моделирования воздействия пищи на биодоступность лекарственных форм включают прием заранее определенной высококалорийной пищи с высоким содержанием жира непосредственно перед приемом лекарственного препарата. Рекомендуется, чтобы субъекты начали принимать пищу за 30 минут до приема лекарственного препарата и заканчивали прием пищи в течение 30 минут. Меню для однократного приема пищи должно обеспечивать:

повышенное поступление жиров (приблизительно 50 % от общего содержания калорий в суточном рационе);

высокую калорийность (от 800 до 1000 килокалорий);

поступление 150 килокалорий за счет потребления белков, 250 килокалорий за счет потребления углеводов и 500 – 600 килокалорий за счет потребления жиров.

Необходимо описать в отчете об исследовании состав пищи на предмет содержания в ней белков, углеводов и жиров в граммах, указать абсолютное и относительное (в процентах) содержание калорий.

46. Планирование проведения исследования влияния пищи на функциональные характеристики лекарственной формы с модифицированным высвобождением зависит от других проведенных исследований, в которых сравнивалась лекарственная форма с модифицированным высвобождением с лекарственной формой с обычным высвобождением, а также от наличия клинически значимого влияния пищи на лекарственную форму с обычным высвобождением.

47. Если пища не оказывает клинически значимого влияния на лекарственную форму с обычным высвобождением, достаточно провести двойное перекрестное сравнительное исследование лекарственной формы с модифицированным высвобождением натощак и после приема пищи при условии, что в остальных фармакокинетических исследованиях сравнивали лекарственную форму с модифицированным высвобождением с лекарственной формой с обычным высвобождением натощак.

48. При наличии клинически значимого влияния пищи на лекарственную форму с модифицированным высвобождением для количественного определения влияния пищи

на каждую лекарственную форму целесообразно провести перекрестное фармакокинетическое исследование в 4 группах и сравнить лекарственную форму с модифицированным высвобождением натошак и после приема пищи и лекарственную форму с обычным высвобождением натошак и после приема пищи.

49. При наличии нескольких дозировок лекарственной формы с модифицированным высвобождением влияние пищи на биофармацевтические характеристики лекарственной формы может быть исследовано для одной из дозировок, только при выполнении всех следующих условий:

дозировки пропорциональны по составу (например, являются многоединичными лекарственными формами или пропорциональными по составу таблетками);

дозировки имеют аналогичный процесс производства;

дозировки имеют линейную фармакокинетику;

профили растворения каждой дозировки лекарственной формы с модифицированным высвобождением аналогичны в ряде сред для растворения.

Если в программе разработки не представлено обоснование выбора иной дозировки для исследования, то исследование с изучением влияния пищи на высвобождение действующего вещества необходимо проводить с наибольшей дозировкой в линейке лекарственной формы с модифицированным высвобождением.

В случае если условия указанные выше не выполняются, необходимо исследовать влияние пищи на высвобождение действующего вещества для наибольшей и наименьшей дозировок или провести исследование с применением метода выбора крайних вариантов (bracketing).

50. При выполнении оценки влияния пищи на высвобождение действующего вещества, кроме расчета AUC и C_{max} , следует также сравнить качественные характеристики модифицированного высвобождения действующего вещества путем проверки подобия формы профилей "концентрация – время" для всей линейки дозировок лекарственной формы и подтвердить несущественность их изменения.

51. Необходимо проанализировать насколько клинически значимым является влияние пищи на высвобождение действующего вещества лекарственной формы с модифицированным высвобождением по отношению к изменению ее безопасности и эффективности. При необходимости, в информации о лекарственном препарате приводятся рекомендации по приему лекарственного препарата по отношению к приему пищи. Для обоснования рекомендаций по дозированию лекарственного препарата могут потребоваться проведение дополнительных исследований с другим видом пищи или при приеме лекарственного препарата в определенные интервалы времени до и после приема пищи.

52. Если в период разработки лекарственного препарата состав и (или) процесс его производства изменяются таким образом, что это может потенциально изменить

характеристики высвобождения действующего вещества, то может потребоваться повторение оценки влияния пищи на высвобождение действующего вещества из такой измененной лекарственной формы лекарственного препарата.

53. В информации о лекарственном препарате некоторых многоединичных лекарственных форм может быть указано, что такой препарат может вскрываться и пеллеты (гранулы), например, могут приниматься с мягкими видами пищи, диспергироваться в стакане негазированной воды и проглатываться без разжевывания или вводиться через желудочный зонд. Для добавления информации о подобном дополнительном способе введения лекарственного препарата необходимо провести дополнительные испытания на стабильность и растворение *in vitro*, подтверждающие эквивалентность невскрытой и вскрытой лекарственных форм. Необходимо обосновать отсутствие исследований биоэквивалентности, имитирующих дополнительные способы введения.

Функция желудочно-кишечного тракта

54. Если лекарственный препарат с модифицированным высвобождением для приема внутрь предполагается применять совместно с другими лекарственными препаратами, влияющими на функции желудочно-кишечного тракта (например, опиоидами), необходимо исследовать функциональные характеристики лекарственной формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь в условиях совместного применения с другими лекарственными препаратами.

55. Если лекарственный препарат с модифицированным высвобождением для приема внутрь предназначен для применения у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися выраженными нарушениями функции желудочно-кишечного тракта, то биофармацевтические свойства такого лекарственного препарата должны быть дополнительно изучены у этой группы пациентов.

Непредвиденные характеристики высвобождения

56. Быстрое непредвиденное высвобождение всего количества или значительной части действующего вещества, содержащегося в лекарственной форме с модифицированным высвобождением называют быстрым высвобождением дозы (сбросом дозы). В зависимости от показания к применению и терапевтического диапазона действующего вещества лекарственного препарата быстрое высвобождение дозы может создавать существенный риск для пациентов в виду снижения безопасности и (или) уменьшения эффективности такого лекарственного препарата.

57. Необходимо исключить риск возникновения непредвиденного высвобождения, приводящего к непредусмотренной экспозиции лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Если наблюдается более высокая максимальная

экспозиция лекарственного препарата с несоответствующим профилем модифицированного высвобождения или предполагается быстрое высвобождение дозы действующего вещества (например, отсутствие концентрации нестабильного действующего вещества в лекарственной форме, устойчивой в кислой среде желудка у некоторых субъектов исследования), необходимо доработать состав и (или) доработать метод производства лекарственного препарата для предотвращения такого биофармацевтического недостатка лекарственной формы.

58. Более высокая максимальная экспозиция может наблюдаться у лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением вследствие высвобождения действующего вещества в желудке в течение более продолжительного периода времени (например, при замедленном опорожнении желудка) с последующей абсорбцией высвобожденной дозы действующего вещества только после опорожнения содержимого желудка. Поскольку такое непредвиденное повышение экспозиции действующего вещества лекарственного препарата не обусловлено ненадлежащим качеством этого лекарственного препарата, приводящим к неконтролируемому высвобождению, то во избежание длительного нахождения лекарственного препарата в желудке необходимо дать рекомендации по дозированию этого лекарственного препарата, например, по соотношению с приемом пищи.

Влияние алкоголя

59. Некоторые лекарственные формы с модифицированным высвобождением для приема внутрь содержат действующие и (или) вспомогательные вещества, которые лучше растворимы в спиртовых растворах, чем в воде. Одновременное употребление алкогольных напитков и таких лекарственных препаратов может привести к быстрому высвобождению дозы действующего вещества. Для таких лекарственных форм необходимо провести исследования высвобождения действующего вещества *in vitro* в спиртовых растворах. Если в течение короткого времени при высоких или низких концентрациях спирта или продолжительного времени при низких концентрациях спирта отмечается ускоренное высвобождение действующего вещества *in vitro*, необходимо изменить состав и (или) метод производства лекарственной формы. Только при наличии обоснования того, что взаимодействие действующего вещества лекарственного препарата с алкоголем *in vitro* невозможно предотвратить изменением состава и (или) метода производства лекарственной формы, обоснование отсутствия такого взаимодействия с алкоголем для лекарственного препарата разрешается проводить в виде исследований *in vivo*.

60. При проведении исследования *in vivo* индуцированного алкоголем быстрого высвобождения дозы действующего вещества из лекарственного препарата необходимо сравнить системную экспозицию этого действующего вещества в условиях, когда

лекарственный препарат с модифицированным высвобождением принимается человеком натошак совместно с заранее определенной дозой алкогольного напитка. В отчете по результатам исследования необходимо представить оценку клинической значимости изменения группового среднего значения системной экспозиции, а также клинической значимости наблюдаемых индивидуальных отношений системной экспозиции действующего вещества лекарственного препарата при его приеме совместно с алкоголем и без алкоголя у каждого из субъектов исследования.

61. Если высока вероятность существенного быстрого высвобождения дозы действующего вещества *in vivo*, которую невозможно избежать путем изменения состава и (или) метода производства лекарственной формы, необходимо тщательно оценить соотношение "польза – риск" лекарственного препарата. Информация об ограничении употребления алкоголя в противопоказаниях к применению лекарственного препарата не является надлежащей мерой предотвращения взаимодействия лекарственного препарата с алкоголем. Информация о виде взаимодействия лекарственного препарата с алкоголем и должна быть указана в информации о лекарственном препарате (если такое взаимодействие приводит к клинически значимому потенцированию эффекта или вредному суммарному эффекту). В информации о лекарственном препарате также должны быть указаны иные меры предосторожности, связанные с приемом спиртосодержащих продуктов. При формировании регистрационного досье такого лекарственного препарата в его состав должны быть включены результаты анализа различных стратегий управления рисками, связанных с предотвращением нежелательного взаимодействия лекарственного препарата с алкоголем.

5. Прочие факторы, влияющие на функциональные характеристики лекарственной формы с модифицированным высвобождением

Применение лекарственного препарата у особых групп пациентов

62. При разработке лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь 1 раз в день необходимо принимать во внимание различные физиологические факторы (например, время прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту, значение pH, частота приема пищи и вид пищи) у пациентов, не употребляющих пищу животного происхождения, детей и пациентов пожилого возраста, а также пациентов, регулярно принимающих антациды.

Влияние места введения (нанесения) лекарственного препарата на концентрацию действующего вещества в плазме

63. Если у лекарственного препарата с модифицированным высвобождением предполагается несколько путей введения или он может наноситься на различные области тела человека, то в состав регистрационного досье следует включить результаты изучения абсорбции действующего вещества при различных путях введения таких лекарственных препаратов, а также при предлагаемых в общей характеристике лекарственного препарата местах выполнения инъекции или аппликации пластырей. Для каждого места введения или аппликации лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимо оценить безопасность и переносимость применения лекарственного препарата.

64. Необходимо представить в регистрационном досье результаты исследований, подтверждающие что для лекарственных препаратов в лекарственных формах модифицированного высвобождения с подкожным (внутримышечным) путями введения и пластырей трансдермальных концентрации действующего вещества в плазме остаются в терапевтическом диапазоне перед очередным введением лекарственного препарата (аппликацией пластыря трансдермального), а также привести результаты изучения снижения концентрации действующего вещества лекарственного препарата в плазме крови, после удаления лекарственного препарата из подкожного (внутримышечного депо) или удаления пластыря трансдермального.

Многофазное высвобождение действующего вещества лекарственного препарата с модифицированным высвобождением

65. Существуют лекарственные препараты с модифицированным высвобождением, которые были разработаны исключительно для того, чтобы при их однократном приеме воспроизвести высвобождение действующего вещества соответствующее схеме дозирования обычного лекарственного препарата в 3 или 4 приема в сутки. Для таких лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением профиль "плазменная концентрация действующего вещества – время" после однократного применения в сутки должен быть эквивалентным профилю высвобождения действующего вещества из лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением, примененному в обычном режиме дозирования в течение с у т о к .

В случае неэквивалентности данных профилей "плазменная концентрация действующего вещества – время" требуется подтвердить дополнительными клиническими данными сопоставимую эффективность и (или) безопасность лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и лекарственного препарата в обычной лекарственной форме.

Увеличение времени нахождения лекарственного препарата в желудке

66. Опорожнение желудка от лекарственного препарата в одноединичной лекарственной формы, которая не распадается в желудке, может быть более медленным или различаться по времени от приема к приему препарата. Для лекарственных препаратов с кишечнорастворимым покрытием лекарственной формы и отсроченным высвобождением это приводит к непредсказуемым последствиям. Если лекарственный препарат содержит кислоточувствительное действующее вещество, и его высвобождение происходит до опорожнения желудка, то это может привести к деградации действующего вещества с образованием профилей "плазменная концентрация – время", которые не отражают реальный процесс абсорбции и элиминации действующего вещества лекарственного препарата. Кроме того, высвобождение действующего вещества может значительно замедляться вследствие длительного нахождения в желудке. Поэтому период времени отбора образцов в исследованиях должен быть подобран таким образом, чтобы он позволял:

получить измеряемые концентрации действующего вещества (с учетом не только периода полувыведения действующего вещества, но и возможного возникновения этого эффекта);

описать в отчете об исследовании влияние замедленного опорожнения желудка на процесс высвобождения действующего вещества из лекарственного препарата с модифицированным высвобождением.

6. Терапевтические исследования лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

67. Если разработка лекарственных форм с модифицированным высвобождением выполняется после разработки лекарственной формы с обычным высвобождением и в программе разработки и регистрационном досье лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением не представлено надлежащее обоснование отказа от проведения сравнительных исследований, в дополнение к фармакокинетическим данным, необходимо представить данные сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. Поскольку эффективность и безопасность лекарственных препаратов в лекарственной форме с обычным высвобождением известны, основной задачей такого сравнения клинической эффективности и безопасности двух лекарственных форм является подтверждение того, что новая лекарственная форма с модифицированным высвобождением так же безопасна и эффективна, как и зарегистрированная лекарственная форма немодифицированного высвобождения. В программе разработки и регистрационном досье необходимо

представить сведения и данные подтверждающие или обосновывающие дополнительные заявленные преимущества лекарственной формы модифицированного высвобождения.

68. В исключительных случаях если оценка зависимости "концентрация – эффект" указывает на то, что существует четкая зависимость между плазменной концентрацией действующего вещества (активного метаболита (метаболитов)) и клиническим ответом, клинические исследования допускается не проводить. В этом случае подтвердить ту же или улучшенную степень эффективности и безопасности можно результатами фармакокинетическо-фармакодинамических исследований.

69. При оценке фармакокинетическо-фармакодинамической зависимости для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением необходимо оценить различия во влиянии на эффективность и безопасность лекарственного препарата в данной лекарственной форме и в обычной (немодифицированной) лекарственной форме, обусловленные различиями в скорости абсорбции действующего вещества и флуктуациях концентрации действующего вещества. Необходимо установить зависимость "концентрация – эффект" и определить статистическую и клиническую значимость различий между профилями "равновесная концентрация – время" для режима применения лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и для режима применения зарегистрированного лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением. Необходимо также исследовать переносимость терапевтических и токсических эффектов, обусловленных экспозицией, концентрацией, скоростью абсорбции и флуктуацией действующего вещества.

Отказ от проведения терапевтических исследований

70. Терапевтические исследования разрешается не проводить, в случае если выполняется по меньшей мере одно из следующих условий:

а) подтверждена биоэквивалентность референтного и исследуемого препаратов по фармакокинетическим параметрам $C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ для нового лекарственного препарата с модифицированным высвобождением разработанного с целью имитации функциональных характеристик лекарственного препарата с другим механизмом высвобождения и его режима дозирования (например, в лекарственной форме с пульсирующим многофазным высвобождением, содержащей пеллеты (гранулы) с различным временем высвобождения);

б) подтверждена биоэквивалентность референтного и исследуемого препаратов по фармакокинетическим параметрам $C_{\max,ss}$, $C_{\min,ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ (несмотря на различия в графическом виде профиля "плазменная концентрация – время"), если можно обосновать (на основании анализа зависимости "экспозиция – ответ" и профиля "форма

– ответ"), что различие в виде профиля не значимо для эффективности и безопасности лекарственного препарата;

в) для лекарственного препарата установлено сочетание следующих условий:

существует четко выраженное терапевтическое окно безопасности и эффективности лекарственного препарата;

известно, что скорость поступления действующего вещества лекарственного препарата в системный кровоток не влияет на его профиль безопасности и эффективности, а также риск развития толерантности к лекарственному препарату;

подтверждена биоэквивалентность референтного и исследуемого препаратов по фармакокинетическому параметру $AUC_{(0-t)ss}$;

установлено, что $C_{max,ss}$ нового лекарственного препарата с модифицированным высвобождением меньше или эквивалентна $C_{max,ss}$ зарегистрированного лекарственного препарата, тогда как и $C_{min,ss}$ лекарственного препарата с модифицированным высвобождением выше или эквивалентна $C_{min,ss}$ зарегистрированного лекарственного препарата.

Планирование терапевтических исследований

71. Сравнительные исследования лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимо надлежащим образом планировать и провести для оценки интенсивности и продолжительности терапевтического эффекта и нежелательных эффектов лекарственного препарата с модифицированным высвобождением по сравнению с зарегистрированным лекарственным препаратом с обычным высвобождением. В исследованиях необходимо установить клинически значимое преимущество нового лекарственного препарата с модифицированным высвобождением по отношению к зарегистрированному лекарственному препарату в лекарственной форме с обычным высвобождением, если заявлены подобные свойства. При планировании исследований необходимо учесть следующие факторы:

а) при оценке эффективности и безопасности определенных терапевтических классов лекарственных средств предусмотреть выполнение оценки эффектов лекарственного препарата с модифицированным высвобождением в течение 24 часов после приема и, отдельно, в конце интервала между приемом очередной дозы (например, при исследовании анальгетических средств оценку выраженности боли, связанной с потерей фармакологического контроля боли);

б) при оценке нескольких эффектов лекарственных препаратов, имеющих отличающиеся пороговые дозы:

терапевтическое действие должно количественно оцениваться на основе фармакодинамических или клинических эффектов лекарственных препаратов,

принятых в качестве критериев оценки эффективности для рассматриваемого терапевтического класса лекарственных средств;

экстраполяция показателей эффективности и безопасности лекарственного препарата с модифицированным высвобождением на неисследованные показания допускается в исключительных случаях (если она надлежащим образом обоснована заявителем) при наличии одинакового механизма действия лекарственного средства в данной группе показаний к применению;

необходимо выполнить исследования безопасности в случаях, когда пролонгированное терапевтическое действие может ухудшать профиль безопасности лекарственного препарата при длительном применении.

72. Клинические исследования, в которых устанавливается равенство экспозиций действующего вещества после применения лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением, могут быть проведены для подтверждения не меньшей терапевтической эффективности или эквивалентности лекарственного препарата с модифицированным высвобождением. При планировании и анализе любого вида клинических исследований следует учитывать указания руководства по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях, принимаемого Евразийской экономической комиссией.

73. При сравнении исследуемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с референтным лекарственным препаратом выбор вида фармакодинамических или клинических исследований (исследование для подтверждения эквивалентности или исследование не меньшей эффективности) определяется исходя из вида оцениваемого эффекта или показателя безопасности. Если эффективность и безопасность лекарственного препарата тесно связаны между собой, необходимо провести исследования эквивалентности для подтверждения того, что исследуемый эффект находится в пределах границ эквивалентности. Если не предполагается, что безопасность исследуемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и референтного лекарственного препарата в обычной лекарственной форме будет различаться, то допускается изучить только показатели эффективности, выполнив исследования не меньшей эффективности.

74. Выбор вида необходимых исследований зависит от следующих факторов:

возможности определения соответствующих фармакодинамических конечных точек

;

наличия данных о зависимости между фармакодинамическими маркерами и клинической эффективностью лекарственного препарата;

возможности обеспечить необходимую чувствительность анализа;

возможности определения границ не меньшей эффективности или границ эквивалентности.

75. В такие исследования эквивалентности и не меньшей эффективности, дополнительно к приему лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением, может включаться прием препарата плацебо. Включение в исследование периода приема препарата плацебо или лекарственного препарата в меньшей дозе обязательно, если невозможно обеспечить необходимую чувствительность анализа.

76. В программу клинического исследования и отчет по результатам исследования необходимо дополнительно включить раздел по выбору и обоснованию устанавливаемых границ эквивалентности или не меньшей эффективности независимо от того, основана ли выбранная конечная точка исследования на фармакодинамическом или клиническом показателе.

77. Если у лекарственного препарата с модифицированным высвобождением имеется показание к применению, отличающееся от показания у лекарственного препарата с обычным высвобождением, в программе клинических исследований необходимо привести оценку соответствия актам, входящим в право Союза, а также современному состоянию научных исследований подобного рода.

78. Если лекарственный препарат выпускается в форме пластыря с модифицированным высвобождением или в форме инъекционного депо-препарат, необходимо исследовать безопасность его местного применения. Необходимо оценить безопасность остаточных количеств действующего вещества пластыря после его удаления, с точки зрения их потенциального неправильного применения и воздействия окружающую среду (экологические риски).

79. Заявляемое преимущество лекарственного препарата с модифицированным высвобождением по сравнению с лекарственной формой обычного высвобождения необходимо подтвердить посредством проведения клинических исследований. Планирование таких исследований должно проводиться с учетом указаний научных руководств в соответствующей области медицины.

80. Если для лекарственного препарата с модифицированным высвобождением заявляется меньшее количество системных нежелательных реакций по сравнению с лекарственным препаратом в лекарственной форме с обычным высвобождением, это необходимо подтвердить соответствующими исследованиями.

VI. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением, сравниваемые с зарегистрированной лекарственной формой с модифицированным высвобождением

1. Общие положения

81. В отношении лекарственных форм для приема внутрь рекомендуется проводить исследования их биоэквивалентности путем сравнения 2 аналогичных лекарственных форм (исследуемой и референтной). Воспроизведенный лекарственный препарат с модифицированным высвобождением необходимо сравнить с референтным лекарственным препаратом с модифицированным высвобождением, или с дозировкой референтного лекарственного препарата в лекарственной форме с обычным высвобождением, являющейся расширением линейки дозировок, для которой заявляется биоэквивалентность. Общие указания по разработке программы, проведению, оценке и отчетности об исследованиях биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, приведенные в основном тексте Правил проведения исследований биоэквивалентности, также применимы к исследованиям биоэквивалентности лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Специфические аспекты для лекарственных форм с модифицированным высвобождением, приведены в настоящем разделе.

82. Если 2 препарата в одинаковой лекарственной форме различаются по вспомогательным веществам или механизму, контролирующему высвобождение, их можно признать воспроизведенными, если они биоэквивалентны *in vivo* после однократного приема натощак и после приема пищи, а также, при необходимости, после многократного введения.

83. В случае если соблюдены критерии биоэвейвера для дополнительных дозировок лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и подтверждение биоэквивалентности проводится только для одной дозировки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, необходимо выполнить следующий объем исследований:

а) если фармакокинетика референтного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением является линейной, для самой высокой дозировки воспроизведенного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимо выполнить исследования с однократным и многократным дозированием;

б) если фармакокинетика референтного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением нелинейная – исследования необходимо проводить с дозировкой, обеспечивающей наибольшую чувствительность метода. Выбор для исследования меньшей дозировки лекарственного препарата может быть обоснован в целях обеспечения безопасности применения лекарственного препарата.

84. Как правило, исследования воспроизведенного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением проводятся с участием здоровых добровольцев. Если для какой-либо из дозировок воспроизведенного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением невозможно провести исследования с участием здоровых добровольцев в связи с небезопасностью таких исследований, их выполняют

с участием пациентов. При этом предпочтительно провести исследования как с однократным, так и многократным дозированием лекарственного препарата в соответствии с приведенными ниже указаниями. Если проведение исследований с участием пациентов неприемлемо, то такие исследования могут быть заменены исследованиями с многократным дозированием лекарственного препарата с модифицированным высвобождением у здоровых добровольцев.

85. Если для лекарственного препарата с модифицированным высвобождением выполняются критерии выбора крайних вариантов, для подтверждения биоэквивалентности для 2 дозировок воспроизведенного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, выбранных в качестве крайних вариантов, необходимо:

провести исследование наибольшей дозировки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с участием пациентов и исследование наименьшей дозировки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением – с участием здоровых добровольцев;

выполнить оценку профилей растворения сравниваемых дозировок лекарственного препарата с модифицированным высвобождением и линейности их фармакокинетических параметров и определить наиболее чувствительную дозировку лекарственного препарата согласно подразделу 7 раздела III Правил проведения исследования биоэквивалентности.

86. Различия, обнаруженные в рамках исследований лекарственных препаратов, обусловленные взаимодействием лекарственных препаратов с пищей, указывают на различия между этими лекарственными препаратами не позволяющие считать исследуемый лекарственный препарат воспроизведенным по отношению к референтному лекарственному препарату. Если биоэквивалентность лекарственных препаратов подтверждена при его применении в соответствии с условиями, указанными в общей характеристике лекарственного препарата, которые позволяют уменьшить влияние пищи на биофармацевтические свойства лекарственного препарата, но эту биоэквивалентность лекарственных препаратов нельзя подтвердить в условиях приема отличных от условий, указанных в общей характеристике лекарственного препарата, то исследуемый лекарственный препарат не соответствует требованиям, предъявляемым к воспроизведенному лекарственному препарату, но может быть допущен к регистрации в качестве гибридного лекарственного препарата.

При наличии в программе фармацевтической разработки лекарственного препарата и регистрационном досье лекарственного препарата научного обоснования отказа от проведения части исследований, основанного на данных по оценке влияния различий в составе вспомогательных веществ на биофармацевтические свойства лекарственной формы лекарственного препарата допускается:

не проводить исследования с многократным дозированием;

использовать альтернативные подходы к определению диапазона исследуемых дозировок лекарственного препарата;

использовать альтернативный подход к оценке пропорциональности состава разных дозировок по отношению друг к другу при применении метода выбора крайних вариантов для исследований лекарственного препарата с модифицированным высвобождением.

При обосновании представленных аргументов заявителю необходимо привести ссылки на положения актов Комиссии, регулирующих вопросы разработки воспроизведенных лекарственных препаратов. Уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов должны выполнять оценку представленных в регистрационном досье лекарственного препарата обоснований с учетом вида лекарственной формы, ее состава и иных факторов, влияющих на биофармацевтические свойства, безопасность, качество и эффективность таких лекарственных препаратов.

2. Условия выполнения оценки биоэквивалентности для лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением для приема внутрь

87. Биоэквивалентность 2 лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением оценивается в исследованиях, направленных на подтверждение того, что:

а) исследуемый лекарственный препарат проявляет заявленные характеристики пролонгированного высвобождения референтного лекарственного препарата;

б) действующее вещество исследуемого лекарственного препарата не высвобождается непредсказуемо (отсутствует быстрое высвобождения дозы);

в) функциональные характеристики исследуемого и референтного лекарственных препаратов эквивалентны после однократного приема и в равновесном состоянии;

г) в исследовании с однократным дозированием прием пищи оказывает сопоставимое влияние на функциональные характеристики *in vivo* лекарственной формы исследуемого и референтного лекарственных для обоих лекарственных препаратов.

3. Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

88. Для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением требуются:

а) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое натощак;

б) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое после приема очень жирной пищи;

в) исследование с многократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Исследования лекарственных препаратов с однократным дозированием

89. Оценку однократно вводимой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов натощак и после приема пищи проводят по одной из следующих схем:

а) выполнение четырехпериодного перекрестного исследования с 4 взаимодополняющими последовательностями 4 условий применения. Исследуемый и референтный лекарственные препараты необходимо оценить натощак, а также после приема пищи с высоким содержанием жиров в определенное время до приема лекарственного препарата;

б) выполнение 2 перекрестных исследований однократно вводимой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов. В первом исследовании необходимо сравнить исследуемый и референтный лекарственные препараты принимаемые натощак. При этом исследуемый и референтный лекарственные препараты вводят в рамках 2 периодов и в 2 последовательностях применения. Во втором исследовании сравнивают исследуемый и референтный лекарственные препараты при приеме пищи с высоким содержанием жира в определенное время перед приемом исследуемого и референтного лекарственных препаратов, а также с приемом исследуемого лекарственного препарата натощак, с целью получения данных о его биодоступности, характеризующих возможное влияние пищи;

в) выполнение 2 перекрестных исследований в 2 периодах и с 2 последовательностями применения исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Одно исследование необходимо провести натощак. Второе исследование необходимо провести после приема пищи с высоким содержанием жира в определенное время перед приемом исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Исследования лекарственных препаратов с многократным дозированием

90. Исследования с многократным дозированием необходимо провести в случае, если в исследовании с однократным дозированием проведенным с наибольшей дозировкой исследуемого и референтного лекарственных препаратов, не подтверждено, что средняя $AUC_{(0-t)}$ после первой дозы исследуемого и референтного лекарственных препаратов составляет более 90 % средней $AUC_{(0-\infty)}$ и ожидается большое накопление

в организме действующего вещества (кумуляция). В этом случае биоэквивалентность исследуемого лекарственного препарата необходимо подтвердить с использованием дополнительных параметров, характеризующих форму кривой "плазменная концентрация – время", в исследовании с однократным дозированием. Необходимо исследовать начальную частичную площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{(0-t)}$) и терминальную частичную площадь под фармакокинетической кривой ($AUC_{(t-\infty)}$), разделенные заранее выбранной временной точкой отсечения (например, при отсутствии иных научных обоснований в качестве точки отсечения следует использовать величину равную половине интервала дозирования).

Во всех случаях возникновения накопления (кумуляции) ($AUC_{(0-t)}$ после первой дозы охватывает менее 90 % средней $AUC_{(0-\infty)}$) требуется проведение исследования с многократным дозированием. Исследования в равновесном состоянии рекомендуется проводить при приеме лекарственного препарата совместно с приемом пищи, в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата для референтного лекарственного препарата. Если в общей характеристике лекарственного препарата указано, что препарат следует принимать после приема пищи, то исследование проводится только после приема пищи (стандартный прием пищи) (включая день определения профиля). Если в общей характеристике лекарственного препарата указано, что препарат следует принимать натощак или независимо от приема пищи, исследования проводятся натощак. Если в исследовании с многократным дозированием применяется прием лекарственных препаратов натощак необходимо смоделировать условия максимально приближенные к реальному режиму приема пищи. Например, утреннее введение исследуемого лекарственного препарата требует выдерживания 10-часового периода голодания, тогда как при остальных режимах введения лекарственных препаратов достаточно соблюсти 4-часовое голодание перед введением. Голодание после каждого введения лекарственных препаратов должно продолжаться, по меньшей мере, 2 часа.

91. В исследованиях биоэквивалентности при моделировании равновесного состояния организма отмывочный период после приема предшествующего лекарственного препарата может перекрываться периодом роста концентрации после приема последующего лекарственного препарата (прямое переключение), при условии что этот период роста концентрации имеет достаточную продолжительность (равную по меньшей мере 5 терминальным периодам полувыведения). Достижение равновесного состояния организма оценивается путем сравнения по меньшей мере 3 концентраций каждого лекарственного препарата перед его очередным введением. При определении периода приема лекарственного препарата для достижения равновесного

состояния организма необходимо также учитывать величину периода полувыведения действующего вещества лекарственного препарата.

Исследуемая дозировка (дозировки) лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

Одноразовые лекарственные препараты с модифицированным высвобождением

92. В отношении выбора исследуемых дозировок и условий проведения исследований для одноразовых лекарственных препаратов с несколькими дозировками применяются следующие принципы:

а) в исследованиях с однократным дозированием – если в общей характеристике референтного лекарственного препарата содержатся указания о приеме натощак или независимо от приема пищи:

в отношении всех дозировок необходимо исследование с однократным дозированием натощак. Однако при достаточном обосновании разрешен выбор крайних вариантов. В целях обеспечения безопасности здоровых добровольцев исследования необходимо проводить с участием пациентов (вместо здоровых добровольцев), что может потребовать создания условий равновесного состояния;

после приема пищи достаточно провести исследования биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей (наиболее чувствительной) дозировки. Остальные дозировки могут быть освобождены, если соблюдены критерии биоэвивера дозировки описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. В случае если дозировки исследуемого лекарственного препарата не соответствуют этим критериям или различные дозировки имеют разную форму, необходимо оценить

2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта, после приема пищи;

б) в исследованиях с однократным введением дозы – если общая характеристика референтного лекарственного препарата содержит указание о его применении после приема пищи:

после приема пищи в отношении всех дозировок необходимо провести исследование с однократным дозированием. Однако при обосновании также разрешен выбор крайних вариантов;

натощак достаточно провести одно исследование биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей (наиболее чувствительной) дозировки. Остальные дозировки могут быть освобождены в случае, если соблюдены критерии биоэвивера дозировки, описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. Однако если дозировки исследуемого препарата не

соответствуют этим критериям или различные дозировки имеют различную форму, необходимо оценить натошак 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта.

93. Исследование с многократным дозированием необходимо провести с наибольшей дозировкой (если только не установлено отсутствие накопления действующего вещества (кумуляции)). В целях обеспечения безопасности исследование необходимо проводить с участием пациентов. Исследования других дозировок разрешается не проводить в случае, если соблюдены критерии биоэвивера дозировки, описанные подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэвиверности. При наличии обоснования также допускается выбор крайних вариантов в соответствии с указаниями подраздела 7 раздела III Правил проведения исследований биоэвиверности.

Многоедиичные лекарственные препараты с модифицированным высвобождением

94. В отношении нескольких дозировок многоедиичных лекарственных препаратов достаточно провести исследования, указанные в подразделе 1 раздела VI настоящих Требований, только с наибольшей (наиболее чувствительной) дозировкой, если составы дозировок пропорциональны, содержат идентичные пеллеты (которые произведены с помощью одного и того же процесса производства) и имеют аналогичные профили растворения.

4. Условия выполнения оценки биоэвиверности для лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

95. Биоэвиверность 2 лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением необходимо оценить в исследованиях, направленных на подтверждение того, что:

а) исследуемый лекарственный препарат обладает такими же характеристиками отсроченного высвобождения как и референтный лекарственный препарат;

б) действующее вещество не высвобождается из исследуемого лекарственного препарата непредсказуемым образом (то есть высвобождение действующего вещества в организме происходит в предусмотренном для этого месте высвобождения);

в) функциональные характеристики исследуемого и референтного лекарственных препаратов эквивалентны после их однократного приема;

г) в исследовании с однократным дозированием влияние пищи на функциональные характеристики *in vivo* для 2 лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением сопоставимо.

Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

96. Как правило, для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением требуются:

исследования с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов натощак;

исследования с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов (после приема очень жирной пищи).

При планировании проведения исследований лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением с однократным дозированием разрешается применить подход, аналогичный подходу к изучению лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением.

Исследуемая дозировка (дозировки) лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

Однородные лекарственные препараты с отсроченным высвобождением

97. При исследованиях однородных лекарственных препаратов с однократным дозированием, в случае если в общей характеристике референтного лекарственного препарата указана возможность его применения натощак или независимо от приема пищи необходимо выполнить:

а) исследование с однократным дозированием натощак в отношении всех дозировок . При наличии обоснования также разрешается выбор крайних вариантов;

б) исследование биоэквивалентности с однократным дозированием наибольшей (наиболее чувствительной) дозировки после приема пищи. Для остальных дозировок указанное исследование может не проводиться в случае, если соблюдены критерии биоэвивера дозировки, описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. Если дозировки исследуемого лекарственного препарата не соответствуют этим критериям или различные дозировки лекарственного препарата имеют разную внешнюю форму, необходимо оценить 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта в условиях их приема после приема пищи.

98. В исследованиях с однократным введением дозы однородных лекарственных форм лекарственных препаратов, если общая характеристика референтного препарата рекомендует его применять только после приема пищи. После приема пищи в отношении всех дозировок необходимо провести исследование с однократным дозированием. Однако при обосновании также разрешен выбор крайних вариантов. Достаточно провести 1 исследование биоэквивалентности с однократным

дозированием наибольшей дозировки натошак. Для остальных дозировок указанное исследование может не проводиться в случае, если соблюдены критерии биоэвивера дозировки, описанные в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. В случае, если дозировки исследуемого лекарственного препарата не соответствуют этим критериям или различные дозировки имеют различную форму, необходимо оценить 2 дозировки, отражающие 2 наиболее крайних варианта, натошак. При оценке пропорциональности состава сходство гастрорезистентной оболочки по площади поверхности (а не по массе ядра) рассматривают как одинаковую гастрорезистентность (слой оболочки в мг/см² поверхности).

99. Проведение исследований с многократным дозированием не требуется, за исключением случаев, когда исследования с однократным дозированием не могут быть проведены у человека из соображений безопасности.

Многоедиичные лекарственные препараты с отсроченным высвобождением

100. В отношении нескольких дозировок многоедиичных лекарственных препаратов достаточно провести исследования, указанные в подразделе 3 раздела VI настоящих Требований, только с наибольшей (наиболее чувствительной) дозировкой, если составы дозировок пропорциональны, содержат идентичные пеллеты (которые получены с помощью одного и того же процесса производства) и имеют аналогичные профили растворения.

5. Пролонгированное время пребывания лекарственных препаратов в лекарственных формах с модифицированным и отсроченным высвобождением в желудке

101. Опорожнение желудка от лекарственных форм с модифицированным высвобождением, не распадающихся в желудке (например, таблетки с кишечнорастворимой оболочкой), может быть пролонгированным и высоко изменчивым. Последствия этого эффекта для кишечнорастворимой оболочки лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением достаточно непредсказуемы и могут привести к несуществующим или отклоняющимся от нормы профилям концентрации. Если такое аномальное поведение наблюдается с сопоставимой частотой (например, число случаев в группе исследуемого лекарственного препарата не превышает число случаев в группе референтного лекарственного препарата) как в группе исследуемого так и в группе референтного лекарственных препаратов, данные о периодах времени с несуществующим или отклоняющимся от нормы профилем можно исключить из статистического анализа при условии, что это было предусмотрено протоколом исследования. В двухпериодном

исследовании это подразумевает исключение субъекта из анализа. Если доля исключенных субъектов превышает 20 % в отдельном исследовании, может потребоваться проверка обоснованности исследования.

Кроме того, высвобождение действующего вещества может быть существенно замедленно вследствие длительного пребывания действующего вещества в желудке. Поэтому период отбора образцов необходимо планировать таким образом, чтобы получить измеряемые концентрации (с учетом не только периода полувыведения действующего вещества, но и возможного возникновения этого эффекта).

6. Условия выполнения оценки биоэквивалентности для лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением

102. Критерии, приведенные в настоящих Требованиях, применимы также к оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, разработанных для достижения последовательного высвобождения действующего вещества, при котором в лекарственной форме сочетаются обычные и модифицированные характеристики (например, двухфазное (пульсирующее) высвобождение).

103. Если модифицирована одна из фаз высвобождения, вид и количество необходимых исследований совпадают с описанными в пунктах 81 – 101 настоящих Требованиях для данного механизма модификации высвобождения. Однако для подтверждения биоэквивалентности для всех фаз необходимо исследовать дополнительные фармакокинетические параметры.

7. Внутримышечные (подкожные) депо-препараты

Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности внутримышечных (подкожных) депо-препаратов

104. Для подтверждения биоэквивалентности внутримышечных (подкожных) депо-препаратов требуются:

исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов;

исследование с многократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Необходимо провести исследование с многократным дозированием в случае, если в исследовании с однократным дозированием внутримышечных (подкожных) депо-препаратов, проведенном с наибольшей дозировкой, не показано, что средняя $AUC_{(0-t)}$ после первой дозы охватывает более 90 % средней $AUC_{(0-\infty)}$ для исследуемого

и референтного лекарственных препаратов и, следовательно, возможна небольшая степень накопления (кумуляции) действующего вещества лекарственного препарата в организме.

Исследуемая дозировка внутримышечных (подкожных) депо-препаратов

105. Если различные дозировки внутримышечных (подкожных) депо-препаратов пропорциональны по составу и проявляют аналогичный профиль растворения *in vitro*, необходимо исследовать только 1 дозировку. Дозировку выбирают на основании линейности фармакокинетики и безопасности. При наличии нескольких непропорциональных дозировок, разрешен выбор крайних вариантов, но при этом необходимо принимать во внимание стратегию выбора состава референтного лекарственного препарата.

106. Если референтный лекарственный препарат зарегистрирован только в одной концентрации, а его различные дозы достигаются за счет введения различного объема лекарственного препарата, в исследовании биоэквивалентности допустимо использовать любую дозу в случае, если в отношении референтного лекарственного препарата установлена пропорциональность доз. Если терапевтические дозы не могут быть введены здоровым добровольцам, для обеспечения безопасности разрешается введение здоровым добровольцам нетерапевтических доз. Если проведение исследования внутримышечных (подкожных) депо-препаратов с однократным дозированием у здоровых добровольцев в целях безопасности или по этическим причинам не возможно, для подтверждения биоэквивалентности проводится исследование с многократным дозированием у пациентов.

8. Трансдермальные формы лекарственных препаратов

107. Воспроизведенная трансдермальная форма лекарственного препарата содержит то же количество действующего вещества, высвобождаемое в единицу времени, что и референтная трансдермальная форма лекарственного препарата. Это определение отличается от общего определения воспроизведенного лекарственного препарата, поскольку общее количество действующего вещества может отличаться, тогда как номинальное количество действующего вещества, высвобождаемое за единицу времени, должно быть одинаковым у воспроизведенной и оригинальной трансдермальных форм лекарственного препарата.

Исследование биоэквивалентности трансдермальных форм воспроизведенного лекарственного препарата должно показывать сопоставимые с референтным лекарственным препаратом или более высокие адгезионные свойства и подтверждать их биоэквивалентность. Сопоставимые или более высокие адгезионные свойства трансдермальных лекарственных форм необходимо обеспечить до начала исследований

биоэквивалентности у добровольцев, поскольку более низкая адгезия может снизить достоверность результатов фармакокинетических исследований и поставить под сомнение доказательство биоэквивалентности лекарственного препарата. Поскольку свойства кожи у людей, участвующих в исследовании биоэквивалентности адгезии, должны быть аналогичны (подобны) свойствам кожи у пациентов, для которых данный лекарственный препарат будет применяться в обычной клинической практике, требуется проведение нескольких исследований адгезии и фармакокинетики таких лекарственных препаратов в зависимости от свойств кожи пациентов, для которых предназначен лекарственный препарат.

Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности трансдермальных форм лекарственных препаратов

108. Для подтверждения биоэквивалентности трансдермальных форм лекарственных препаратов требуются:

сравнительные исследования с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов;

сравнительные исследования с многократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Биоэквивалентность трансдермальной лекарственной формы необходимо оценивать после однократного и многократного применения лекарственного препарата. Необходимо провести исследование с многократным дозированием в случае, если в исследовании с однократным дозированием, проведенном с наибольшей дозировкой, не подтверждено, что средняя $AUC_{(0-t)}$ после первой дозы охватывает более 90 % значения $AUC_{(0-\infty)}$ как для исследуемого лекарственного препарата так и для референтного лекарственного препарата и возможна небольшая степень накопления (кумуляции) действующего вещества лекарственного препарата в организме. При обосновании дизайна исследования (включая выбор места нанесения) следует представить данные подтверждающие необходимую чувствительность выбранного дизайна позволяющую обнаружить различия между исследуемым и референтным лекарственными препаратами. Необходимо максимально стандартизовать выбор участка кожи и процесс нанесения на него лекарственного препарата. Выбор участка кожи и процесс нанесения на него лекарственного препарата должны быть одинаковыми для исследуемого и референтного лекарственных препаратов. Из-за необходимости смены места нанесения пластырей, и смены лекарственных препаратов следует использовать другой участок кожи в той же области тела человека. Не разрешается нарушать адгезионные свойства пластыря (например, вследствие избыточного надавливания с целью приклеивания).

Биоэквивалентность трансдермальных форм лекарственных препаратов необходимо оценивать с использованием тех же фармакокинетических параметров и статистических процедур, что и при исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением.

Исследуемый лекарственный препарат должен оказывать аналогичное или меньшее, по сравнению с референтным лекарственным препаратом, местнораздражающее действие, фототоксическое действие, сенсibiliзирующее действие и обладать аналогичной или более высокой адгезивностью к коже. Если не представлено обоснования для отказа от проведения исследований (например, в связи с практически идентичным количественным и качественным составом исследуемого и референтного лекарственных препаратов), в целях обеспечения биоэквивалентности с точки зрения безопасности, в сравнительных исследованиях должны быть изучены:

переносимость лекарственного препарата кожей, его способность вызывать раздражение и сенсibilизация;

способность лекарственного препарата вызывать фототоксические реакции;

адгезионные характеристики пластырной основы лекарственного препарата.

Исследуемая дозировка трансдермальных форм лекарственных препаратов

109. При регистрации нескольких дозировок трансдермальных форм лекарственных препаратов исследование биоэквивалентности трансдермальных форм лекарственных препаратов разрешается проводить с наибольшей (наиболее чувствительной) дозировкой при условии, что:

качественный состав трансдермальных форм лекарственных препаратов одинаков для всех дозировок;

величина дозировки трансдермальной формы лекарственного препарата пропорциональна площади рабочей поверхности пластыря (то есть площади рабочих поверхностей пластырей меньших дозировок представляют собой доли площади рабочей поверхности пластыря с наибольшей дозировкой);

профили растворения (высвобождения) действующего вещества из исследуемой и референтной трансдермальных форм лекарственных препаратов одинаковы аналогичны.

При невозможности проведения исследований наибольшей дозировки трансдермальной формы лекарственного препарата с участием здоровых добровольцев по соображениям безопасности разрешается проведение исследований с использованием меньших дозировок лекарственных препаратов, если соблюдается принцип пропорциональности величины дозировки площади рабочей поверхности пластыря.

Выбор крайних вариантов при исследовании трансдермальных форм лекарственных препаратов

110. Если необходима оценка биоэквивалентности более чем 2 дозировок лекарственного препарата (например, из-за отсутствия пропорциональности состава различных дозировок лекарственного препарата и (или) аналогичности профилей растворения лекарственного препарата), а также для одноединичных лекарственных препаратов с пропорциональным составом, при выполнении других критериев освобождения от необходимости проведения исследования биоэквивалентности можно применить выбор крайних вариантов. В этом случае разрешается провести 2 исследования биоэквивалентности, если выбранные дозировки представляют собой крайние варианты, например, наибольшая и наименьшая дозировка или 2 дозировки, больше всего отличающиеся по составу, растворению или форме, так что любые различия в составе или растворении остальных дозировок охвачены 2 проведенными исследованиями.

Для лекарственных препаратов пролонгированного высвобождения вспомогательные вещества, контролирующие высвобождение, и механизм высвобождения действующего вещества должны быть одинаковыми для всех дозировок исследуемого лекарственного препарата. Те же требования предъявляются к оболочкам лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением, контролирующим высвобождение.

9. Новая дозировка зарегистрированного препарата с модифицированным высвобождением

111. Положения раздела VI настоящих Требований также применяются к выбору исследований при разработке новой дозировки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, которая находится в пределах диапазона применяемых доз, указанного в общей характеристике лекарственного препарата для референтного лекарственного препарата. К новой дозировке, состав которой пропорционален зарегистрированной дозировке (дозировкам), разрешается применять выбор крайних вариантов. Новая дозировка с непропорциональным составом по отношению к зарегистрированной дозировке (дозировкам) должна удовлетворять требованиям, указанным в подразделах 1 – 6 раздела VI настоящих Требований. Проведение нового исследования не требуется, если разрабатываемая новая дозировка лекарственного препарата с модифицированным высвобождением находится в диапазоне между крайними вариантами других дозировок и удовлетворяет требованиям к:

вспомогательным веществам, контролирующим высвобождение;

размеру и форме лекарственного препарата;
производству лекарственной формы.

Такая новая дозировка лекарственного препарата попадает в категорию, приведенную в подразделе 7 раздела V настоящих Требований. Новая дозировка, не входящая в существующий терапевтический диапазон, требует проведения клинической разработки. Некоторые параметры, (например, профиль безопасности для кожи для системы трансдермальной доставки) не требуют переоценки, если не ожидается, что новая дозировка и предлагаемое показание к применению изменят общий профиль безопасности лекарственного препарата.

10. Оценка фармакокинетических параметров

Фармакокинетические параметры, подлежащие анализу

112. В исследованиях биоэквивалентности с однократным дозированием необходимо определить $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, остаточную площадь, C_{max} , t_{max} и, при необходимости, частичную AUC . Усеченная $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$ не приемлема для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, не предполагающим прием внутрь.

113. К дополнительным параметрам лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением, подлежащим определению, относятся частичная AUC , C_{max} и t_{max} на всех фазах. Временная точка усечения частичной AUC должна основываться на фармакокинетическом профиле (например, частях обычного и модифицированного высвобождения, соответственно) и должна быть обоснована и предварительно указана в протоколе исследования.

114. В исследованиях биоэквивалентности с многократным дозированием необходимо определить $AUC_{(0-t)ss}$, $t_{max,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$ и флуктуацию. В отличие от необходимости установить $C_{min,ss}$ при изучении новых лекарственных форм с модифицированным высвобождением, при изучении воспроизведенных лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением достаточно сравнить показатели $C_{t,ss}$ для воспроизведенного лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата. Показатель $C_{t,ss}$ позволяет оценить форму кривой воспроизведенного лекарственного препарата и заменяет необходимость оценки $C_{min,ss}$ в этих ситуациях.

Оценка характеристик и критериев приемлемости

115. Биоэквивалентность лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции), подтверждается после статистической оценки следующих параметров:

при однократном введении – $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} ;

при многократном введении – $AUC_{(0-t)}$, $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$.

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции), представлена в таблице 1.

Таблица 1

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, способных к накоплению (кумуляции)

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	однократное дозирование натощак	однократное дозирование после приема пищи	многократное дозирование
C_{max}	да	да	нет
$AUC_{(0-t)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	нет	нет	нет
$C_{max,ss}$	нет	нет	да
$C_{t,ss}$	нет	нет	да
$AUC_{(0-t)ss}$	нет	нет	да

116. Биоэквивалентность препаратов с пролонгированным высвобождением, не способных к накоплению (кумуляции) или предназначенных исключительно для однократного применения, подтверждается после статистической оценки параметров при однократном введении: $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} и репрезентативного измерения формы кривой (например, начальной AUC и конечной AUC).

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, не способных к накоплению (кумуляции), представлена в таблице 2.

Таблица 2

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, не способных к накоплению (кумуляции)

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	однократное дозирование натощак	однократное дозирование после приема пищи	многократное дозирование
C_{\max}	да	да	нет
$AUC_{(0-t)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	да	да	нет
$C_{\max,ss}$	нет	нет	нет
$C_{t,ss}$	нет	нет	нет
$AUC_{(0-t)ss}$	нет	нет	нет

117. Биоэквивалентность препаратов с отсроченным высвобождением подтверждается после статистической оценки параметров $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{\max} при однократном введении.

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением представлена в таблице 3.

Таблица 3

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с отсроченным высвобождением

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	однократное дозирование натощак	однократное дозирование после приема пищи	многократное дозирование
C_{\max}	да	да	нет
$AUC_{(0-t)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная AUC	нет	нет	нет
$C_{\max,ss}$	нет	нет	нет
$C_{t,ss}$	нет	нет	нет
$AUC_{(0-t)ss}$	нет	нет	нет

118. Биоэквивалентность многофазных препаратов с модифицированным высвобождением подтверждается после статистической оценки следующих параметров :

при однократном введении – $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, частичная AUC , и C_{\max} (во всех фазах высвобождения действующего вещества);

в случае кумуляции действующего вещества при многократном введении – $AUC_{(0-t)}$, $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$.

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением представлена в таблице 4.

119. К доказательству биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением применяется подход, предполагающий использование стандартных границ биоэквивалентности (80,00 % – 125,00 %). Любое расширение границ биоэквивалентности для показателя C_{max} должно проводиться с учетом указания для высоко вариабельных лекарственных препаратов, приведенных подразделе 11 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности.

Таблица 4

Необходимость статистической оценки фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов с многофазным модифицированным высвобождением

Фармакокинетические параметры	Необходимость оценки параметров		
	однократное дозирование натощак	однократное дозирование после приема пищи	многократное дозирование
$C_{max(x)}$	да	да	нет
$C_{max(x+1)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-t)}$	да	да	нет
$AUC_{(0-\infty)}$	да	да	нет
частичная $AUC_{(x)}$	да	да	нет
частичная $AUC_{(x+1)}$	да	да	нет
$C_{max,ss}$	нет	нет	да
$C_{t,ss}$	нет	нет	да
$AUC_{(0-t)ss}$	нет	нет	да

120. Аналогичный приведенному в пункте 119 подход к расширению границ биоэквивалентности можно использовать для показателей $C_{max,ss}$, $C_{t,ss}$ и частичной AUC . Расчет показателя внутрииндивидуальной вариабельности в исследованиях с многократным дозированием может быть выполнен на основании данных по 2 последовательным введениям одного и того же препарата после достижения равновесного состояния.

121. Для лекарственных препаратов в лекарственных формах с отложенным высвобождением и многофазных лекарственных формах необходимо также оценивать различия в t_{\max} , особенно если для лекарственного препарата важно обеспечить наступление быстрого начала действия. При этом не требуется проводить формальную статистическую оценку показателя t_{\max} . Достаточно показать отсутствие явных различий в медианном значении t_{\max} и его квартильном диапазоне для исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

11. Изучение влияния алкоголя на функциональные характеристики лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

122. Необходимо провести исследования высвобождения *in vitro* воспроизведенных лекарственных препаратов в спиртовых растворах. Если в течение короткого периода времени при высоких или низких концентрациях спирта или продолжительного времени при низких концентрациях спирта отмечается ускоренное высвобождение действующего вещества *in vitro*, необходимо изменить состав лекарственного препарата. Если нельзя избежать воздействия на лекарственный препарат алкоголя в период применения лекарственного препарата и о таком неизбежном воздействии указано в общей характеристике лекарственного препарата для референтного лекарственного препарата, заявитель должен обосновать (подтвердить), что такое влияние не является клинически значимым или проанализировать его потенциальную клиническую значимость на основании данных о применении референтного лекарственного препарата.

12. Прочие факторы, требующие учета при проведении исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

123. Должны быть учтены требования к следующим аспектам планирования и оценки биоэквивалентности в соответствии с указаниями для лекарственных препаратов с обычным высвобождением, приведенным в Правилах проведения исследований биоэквивалентности:

- а) выбор исследуемого и референтного лекарственных препаратов;
- б) выбор субъектов исследований;
- в) проведение исследований биоэквивалентности;
- г) статистическая оценка первичных конечных точек;
- д) оценка исходного соединения и его метаболитов;
- е) оценка энантиомеров;
- ж) оценка эндогенных веществ;

з) исследование лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом (может быть необходимо сужение границ биоэквивалентности для показателя C_t);

и) исследование высоковариабельных действующих веществ и лекарственных препаратов;

к) оценка линейности показателей фармакокинетики для изучаемых лекарственных препаратов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Требованиям к проведению
фармакокинетического и
клинического изучения
биоэквивалентности
лекарственных препаратов с
модифицированным
высвобождением

ТРЕБОВАНИЯ

к проведению исследований трансдермальных лекарственных препаратов на сенсibilизацию и раздражение 1. В настоящих Требованиях содержатся указания по планированию исследований и системам исчисления, которые можно использовать для исследования кожного раздражения и сенсibilизации кожи в ходе разработке трансдермальных лекарственных препаратов с новым химическим соединением или воспроизведенных трансдермальных лекарственных препаратов. Дизайн исследования может быть адаптирован под конкретную ситуацию.

2. Поскольку состояние кожи может влиять на абсорбцию действующего вещества трансдермального лекарственного препарата и оказывать влияние на эффективность и (или) безопасность его применения реакции кожи и сенсibilизация кожи подлежат оценке.

3. Для всесторонней оценки биоэквивалентности воспроизведенного трансдермального лекарственного препарата в сравнении с референтным трансдермальным лекарственным препаратом, при отсутствии иных обоснований (например, очень близкого количественного и качественного состава этих трансдермальных лекарственных препаратов) необходимо также подтвердить аналогичность реакций раздражения и аналогичность реакций сенсibilизации кожи.

4. Дозировку, включаемую в исследование, определяют, учитывая следующие факторы:

а) ретроспективный опыт применения трансдермальных лекарственных препаратов у человека по данным научной литературы;

б) ранее проведенные исследования сенсibilизации (раздражения) кожи у животных;

в) вопросы безопасности, характерные для каждого конкретного исследуемого действующего вещества.

Общий дизайн исследований воспроизведенного трансдермального лекарственного препарата

5. Стандартное исследование должно иметь дизайн с введением активного контроля и плацебо с многократным дозированием в 3 фазы в параллельных группах.

Если одновременное нанесение исследуемого и референтного трансдермального лекарственных препаратов невозможно, поскольку по незарегистрированному показанию будет введено двойное количество действующего вещества, что может иметь последствия, угрожающие жизни, разрешается использование меньшей дозировки трансдермальных лекарственных препаратов с пропорциональными составами и площадями нанесения.

Перед нанесением пластырей трансдермальных в течение 14 дней проводится скрининговая оценка, которая включает в себя:

сбор медицинского анамнеза;

полное физическое обследование;

электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в 12 отведениях;

лабораторные анализы (включая биохимию крови, гематологию и анализ мочи, в том числе на содержание наркотических веществ).

Субъекты исследования распределяются на группы (группу 1 и группу 2) и оцениваются на предмет кумулятивного раздражения и контактной сенсibilизации кожи. Необходимо субъектам исследования обеих групп, если это разрешено в общей характеристике лекарственного препарата, в случайном порядке нанести исследуемый пластырь трансдермальный, референтный пластырь трансдермальный и пластырь-плацебо на кожу спины или другие исследуемые участки кожи. Реакции кожи должен оценивать опытный исследователь (прошедший необходимую подготовку), для которого информация о распределении лекарственных препаратов должна быть маскирована. Во избежание развития избыточной реакции субъекта на воздействие пластыря трансдермального необходимо предусмотреть критерии прекращения участия в исследовании.

Каждый субъект принимает участие в следующих 3 последовательных фазах исследования.

Фаза индукции (накопления) раздражения

6. Субъектам группы 1 наносят исследуемый пластырь, референтный пластырь и пластырь-плацебо на случайно выбранные участки кожи в течение 21 дня. Субъектам группы 2 наносят исследуемый пластырь, референтный пластырь и пластырь-плацебо на случайно выбранные участки кожи 3 раза в неделю в течение 21 дня (всего 9 нанесений). В группе 2 пластыри остаются на коже в течение 48 часов в рабочие дни и 72 часов – в выходные дни. Новый пластырь наносят на тот же участок, что и предыдущий. Если очередной пластырь надлежит нанести в течение 1 часа и менее после удаления предыдущего, период применения очередного пластыря допускается сократить на этот период времени.

Фаза покоя

7. За фазой индукции (кумуляции) раздражения следует двухнедельная фаза покоя, во время которой пластыри не наносятся.

Фаза провокации

8. После фазы покоя пластыри наносятся на 48 часов на новые участки кожи в пределах ранее определенных границ.

9. В дополнение к кожной оценке через 0,5 и 24 часа после удаления пластыря субъекты, принимающие участие в фазе провокации, возвращаются на обследование на 40-й и 41-й дни для дополнительной оценки кожной реакции через 48 и 72 часа после удаления последнего пластыря.

10. В целях минимизации влияния межиндивидуальной вариабельности каждый субъект исследования получает все 3 сравниваемых пластыря одновременно. Кроме того, с целью контроля возможности взаимодействия "препарат – участок нанесения" (которая является маловероятной) все 3 пластыря в случайном порядке наносят на 3 участка кожи так, чтобы каждый пластырь применялся на том же участке кожи, что и раньше, приблизительно равное число раз (если считать применения у всех участников исследования).

11. Реакции кожи необходимо оценить у всех субъектов исследования группы 1 и группы 2. Участки нанесения пластыря у субъектов обеих групп оцениваются на предмет раздражения кожи спустя 30 минут после удаления пластыря (балл по шкале оценки кожного ответа и балл по шкале оценки сенсibilизации и аллергических реакций). В фазу индукции (накопления) раздражения новые пластыри наносят через 1 час после удаления предыдущего.

12. В целях оценки контактной сенсibilизации в фазу провокации исследуемый пластырь, пластырь сравнения и пластырь-плацебо наносят одновременно на 48 часов

на участки кожи субъектов обеих групп, на которые пластырь ранее не наносился. Реакция кожи на этих участках оценивается через 0,5; 24; 48 и 72 часов после удаления пластыря.

13. Кожные реакции проверяют и ранжируют, используя шкалы оценки баллов, приведенные в таблице 1 (шкала оценки кожного ответа) и таблице 2 (шкала оценки сенсibilизации и аллергических реакций). Разрешается в качестве возможных альтернативных вариантов оценки использовать иные шкалы оценки, описанные в научной медицинской литературе, при этом требуется обосновать выбор такой шкалы оценки в программе клинического исследования.

14. Каждое место нанесения получает отдельный балл по шкалам оценки кожного ответа и оценки сенсibilизации и аллергических реакций, которые суммируются в баллы для комбинированной оценки реакции кожи. Для оценки балла каждого вида реакции кожи необходимо, чтобы по меньшей мере на 25 % площади участка кожи на который наносился пластырь, отмечалась реакция кожи. В ходе фазы провокации (оценка контактной сенсibilизации) положительным ответом признается лишь балл комбинированной оценки реакции кожи, превышающий 2.

Таблица 1

Баллы по шкале оценки кожного ответа

Балл	Определение
0	Нет реакции (признаки раздражения отсутствуют)
1	Минимальная (едва видимая) эритема
2	Легкая (легко видимая) эритема без отека и (или) папул
3	Умеренная эритема без отека и (или) папул или легкая (легко видимая) эритема с отеком и (или) папулами
4	Тяжелая эритема без отека и (или) папул или умеренная эритема с отеком и (или) папулами
5	Тяжелая эритема с отеком и (или) папулами или любая везикулярная реакция
6	Буллезная реакция или любые реакции, соответствующие 3 – 5 баллам, но распространяющиеся за пределы пластыря

Таблица 2

Баллы по шкале оценки сенсibilизации и аллергических реакций

Балл	Определение
0	Нет реакции
0,5	Эритема без инфильтрации
1	Эритема с инфильтрацией, отдельными папулами
2	Эритема с инфильтрацией, папулами, везикулами
3	Эритема с инфильтрацией, папулами, сливными везикулами

15. "Выраженной" реакцией на исследуемый препарат является балл по шкале оценки кожного ответа, равный 3 – 6, или сумма любого балла по шкале оценки кожного ответа и балла по шкале оценки сенсibilизации и аллергических реакций, равная 3 или более.

Таблица 3

Комбинированная оценка по баллам шкалы оценки кожного ответа и баллам шкалы оценки сенсibilизации и аллергических реакций исследуемого трансдермального лекарственного препарата, референтного трансдермального лекарственного препарата и препарата-плацебо

Группа	Фаза	Вид оценки, выполняемой исследователем	Оцениваемые показатели
Группа 1	фаза индукции (накопления) раздражения	Баллы кожного ответа Баллы для подсчета сенсibilизации и оценки аллергических реакций	средний балл раздражения (равен среднему баллу кожного ответа в группе); общее накопленное раздражение (равно сумме баллов кожного ответа в группе) комбинированный кожный ответ в группе (равен сумме баллов кожного ответа и баллов для подсчета сенсibilизации и оценки аллергических реакций в группе) средний балл комбинированного кожного ответа (равен среднему суммарному баллу кожного ответа и баллов для подсчета сенсibilизации и оценки аллергических реакций у каждого субъекта в группе)
Группы 1 + 2	фаза провокации (контактной сенсibilизации)	Баллы кожного ответа Баллы для подсчета сенсibilизации и оценки аллергических реакций	балл комбинированного кожного ответа 2:2

16. При проведении основного анализа сравнивают средний балл раздражения (средний по всем наблюдениям балл кожного ответа) и общее накопленное раздражение в баллах (сумма баллов кожного ответа во всех наблюдениях) исследуемого препарата и референтного препарата. Для получения положительной оценки соотношения "польза – риск" такого препарата проводят заранее спланированный статистический анализ, основанный на проверке статистической гипотезы не меньшей эффективности. Для сравнения баллов раздражения между препаратами используется метод 2 односторонних t-тестов. Для каждого параметра наименьшее среднее квадратическое отклонение по каждому препарату получают из модели дисперсионного анализа, в котором субъект и исследуемый препарат выступают в качестве фиксированных

переменных. Необходимо рассчитать отношение наименьшего среднего квадратического отклонения исследуемого препарата к референтному препарату вместе с 90 % доверительным интервалом. Если 90 % доверительный интервал полностью укладывается в интервал 0,8000 – 1,2500, делают вывод об эквивалентности 2 препаратов.

17. Оценка контактной сенсibilизации проводится в фазу провокации при балле кожного ответа равном или больше 2. Эти данные не требуется подвергать статистическому анализу.

18. Приведенный в настоящем приложении дизайн исследования используется для изучения отдельных вопросов эквивалентности воспроизведенных трансдермальных лекарственных препаратов (например, оценки эквивалентности определенных характеристик промышленной рецептуры и производственного процесса, различий в составе воспроизведенных трансдермальных лекарственных препаратов по сравнению с референтными, оценки эквивалентности планируемых интервалов дозирования трансдермальных лекарственных препаратов).

Исследования, проводимые для оценки сенсibilизации, предусматривающие многократное нанесение пластыря человеку в качестве субъекта исследования, необходимо проводить только в исключительных случаях, поскольку субъекты исследования могут подвергнуться ненужной сенсibilизации, а размер выборки может не включать чувствительных субъектов (то есть людей, организм которых способен обеспечить надлежащую реакцию).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Требованиям
к проведению
фармакокинетического
и клинического изучения
биоэквивалентности
лекарственных препаратов с
модифицированным
высвобождением

УКАЗАНИЯ

по оценке кожной адгезии *in vivo*

I. Трансдермальные лекарственные препараты, содержащие новое или известное действующее вещество

1. Изучение адгезивных функциональных характеристик *in vivo* является, как правило, частью исследований эффективности лекарственного препарата. На основании анализа рисков, общей характеристики лекарственного препарата и листовок-вкладышей конкретных лекарственных препаратов необходимо оценить устойчивость лекарственного препарата к повседневной физической активности и

поведению (например, влагоустойчивость при мытье, принятии душа, посещении сауны, использовании увлажнителей, риск самопроизвольного удаления при выполнении физической зарядки и (или) во сне, потенциальный перенос на кожу других людей (сексуальных партнеров или членов семьи)). Необходимо предотвратить случайный перенос пластыря на кожу человека, который его не носит, и минимизировать прочие риски, обусловленные плохой адгезией, путем обеспечения удовлетворительных адгезивных функциональных характеристик пластыря.

II. Трансдермальный лекарственный препарат, являющийся аналогом зарегистрированного трансдермального лекарственного препарата

2. Изучение адгезивных функциональных характеристик *in vivo* можно включить в исследование клинической фармакокинетики (как с однократным, так и многократным дозированием), или оно может являться независимым исследованием с участием либо пациентов, либо добровольцев. Поскольку исследования адгезивных функциональных характеристик должны установить достаточные адгезионные свойства пластыря при применении у целевой популяции, то для изучения адгезии и фармакокинетики могут потребоваться разные виды исследований.

3. При отсутствии иного обоснования в отношении пластырей трансдермальных, представленных в нескольких дозировках, испытания *in vivo* проводятся с применением пластыря наибольшего размера.

1. Проведение исследования адгезии

4. Не допускается повторная фиксация пластыря, например, путем сильного надавливания на него. Однако если препарат надлежит использовать в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата с фиксирующей повязкой, предназначенной обеспечивать достаточную адгезию, исследования адгезии необходимо проводить, с использованием этой фиксирующей повязки.

5. Необходимо указать и обосновать частоту оценки адгезии с указанием временных точек нанесения и удаления пластырей трансдермальных. Частота оценки адгезии должна зависеть от времени ношения пластыря. Удовлетворительные и неудовлетворительные функциональные характеристики также можно регистрировать путем фотографирования.

6. Если адгезия изучается в фармакокинетическом исследовании с многократным дозированием, при расчете размера выборки необходимо учитывать не только значения фармакокинетических конечных точек, но также и значения критериев приемлемости при проверке гипотезы о достаточной адгезии.

7. В регистрационном досье необходимо представить краткий обзор результатов исследования по каждому исследуемому трансдермальному лекарственному препарату в табличных и графических форматах с пояснениями.

8. В регистрационном досье необходимо привести индивидуальные значения доли адгезии в зависимости от времени нанесения с соответствующими им описательными статистиками в табличном формате. Обзор средних результатов исследования представляют в табличной форме в соответствии с таблицей 1.

Таблица 1

Обзор результатов исследования кожной адгезии

Прикрепление	Временная точка оценки, часы							
	... ч		... ч		... ч		... ч	
	Референтный (R) № (%)	Исследуемый (T) № (%)	(R) № (%)	(T) № (%)	(R) № (%)	(T) № (%)	(R) № (%)	(T) № (%)
Больше или равно 90 %								
Больше или равно 80 %								
Больше или равно 70 %								
Больше или равно 60 %								
Больше или равно 50 %								
От 0 до менее 50 %								

9. В дополнение к табличным данным по индивидуальным и средним долям адгезии в зависимости от времени нанесения в регистрационном досье необходимо представить гистограмму адгезивности в 2 исследуемых группах.

2. Критерии оценки адгезии

10. Адгезию количественно выражают через долю (процент) площади кожи, на которой пластырь остается в наклеенном состоянии в конце интервала дозирования.

11. Основные критерии оценки адгезии:

а) адгезия считается приемлемой, если 90-процентный доверительный интервал средней площади участка кожи на котором в конце интервала дозирования исследуемый пластырь остается в наклеенном состоянии, превышает 90 % от величины первоначальной площади прикрепления пластыря. Любое несоблюдение данного требования необходимо обосновать, принимая во внимание все потенциальные риски, обусловленные неполным прикреплением пластыря;

б) если предполагается, что выполнение требования подпункта "б" настоящего пункта маловероятно, можно установить не меньшую эффективность исследуемого трансдермального лекарственного препарата по отношению к референтному трансдермальному лекарственному препарату. Это возможно, если референтный трансдермальный лекарственный препарат сам по себе слабо прикрепляется (меньше 90 %). Нижняя граница 90-процентного доверительного интервала разницы адгезивности, рассчитанного по доле адгезии как непрерывной переменной (исследуемый лекарственный препарат минус референтный лекарственный препарат), не должна быть меньше 10 %.

12. Кроме того, необходимо оценить и сравнить:

долю адгезии во всех временных точках, чтобы оценить динамику изменения адгезии в ходе исследования;

долю субъектов, сохраняющих более чем 90-процентное прикрепление в каждой оцениваемой временной точке;

долю субъектов со значимой степенью отклеивания (отрыв от кожи или отклеивание более половины пластыря) каждого исследуемого лекарственного препарата во всех временных точках;

число полностью отклеившихся пластырей в каждой временной точке.

Также необходимо проанализировать случаи полного отклеивания и слабого прикрепления пластырей с установлением возможных причин и факторов риска.

13. При качественной оценке адгезии необходимо учитывать следующие факторы:

наличие остатков действующего вещества при удалении высвобождающего слоя и пластыря трансдермального;

вытекание адгезивного вещества из-под пластыря, что может привести, например, к образованию темного кольца вокруг пластыря трансдермального, подвижности или отклеиванию пластыря, образованию складок.

Результаты исследования необходимо внести в общую характеристику лекарственного препарата.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Требованиям
к проведению
фармакокинетического
и клинического изучения
биоэквивалентности
лекарственных препаратов с
модифицированным
высвобождением

УКАЗАНИЯ

по определению корреляции данных, полученных *in vitro* и *in vivo*

I. Общие положения

1. Корреляция данных, полученных *in vitro* и *in vivo* (IVIVC) – это математическая модель, характеризующая зависимость между свойством лекарственной формы (главным образом растворением или высвобождением действующего вещества), установленным *in vitro*, и соответствующим ответом *in vivo* (главным образом плазменной концентрацией действующего вещества или его абсорбированным количеством). Подобная зависимость возникает, только если высвобождение действующего вещества из лекарственного препарата позволяет контролировать скорость появления действующего вещества в плазме.

2. При разработке лекарственного препарата с модифицированным высвобождением рекомендуется изучить IVIVC:

а) для определения высвобождения *in vivo* действующего вещества из лекарственного препарата и влияния лекарственной формы на абсорбцию действующего вещества;

б) для установления *in vivo* значимости полученных *in vitro* результатов испытаний на растворение и выбора соответствующих показателей в спецификациях на растворение;

в) для обоснования проведения биоэвивера на поздних фазах клинической разработки лекарственного препарата или на пострегистрационном этапе при изменении состава лекарственной формы.

3. Выделяют несколько уровней IVIVC: А, В и С. Уровень А IVIVC, в отличие от уровней В и С, позволяет установить поточечную зависимость между кривой растворения препарата *in vitro* и профилем "концентрация – время" *in vivo* и является желательным уровнем для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. Если IVIVC используется в целях проведения биоэвивера, достижение корреляции уровня А является обязательным условием.

4. Пригодность IVIVC зависит от того, насколько точно она прогнозирует достигаемую плазменную концентрацию из любого множества данных, полученных *in vitro*. Это в свою очередь в значительной степени зависит от дизайна исследований *in vitro* и *in vivo*, использованных для установления и валидации IVIVC.

II. Дизайн исследования

5. В перекрестном исследовании здоровым добровольцам дают 2 или более лекарственных препарата с одинаковым механизмом высвобождения с различающимися профилями растворения и подходящую лекарственную форму референтного лекарственного препарата (в целях деконволюции) с быстрым высвобождением действующего вещества (например, раствор для приема внутрь или

лекарственный препарат с обычным высвобождением). Также могут быть предусмотрены альтернативные дизайны исследования (например, параллельный, рандомизированный либо частично, либо полностью), выбор которых осуществляется в зависимости от свойств лекарственного препарата с модифицированным высвобождением, вариабельности фармакокинетических показателей действующего вещества, переносимости этого действующего вещества и т.д. Исследование IVIVC лекарственного препарата с модифицированным высвобождением проводят натошак, даже если этот препарат рекомендуется принимать с пищей. Содержание действующего вещества в плазме или крови (исходного вещества или иного подходящего аналита) определяется в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85.

6. Не допускается экстраполяция вне изученного диапазона для препаратов, использованных для создания и валидации IVIVC в целях регистрации и контроля за обращением этих лекарственных препаратов (например, при составлении спецификаций на них или проведении при регистрации биовейвера). Таким образом, выбор лекарственных препаратов для оценки требует тщательного анализа с учетом таких факторов, как механизм высвобождения действующего вещества, способ обеспечения достаточных различий между лекарственными препаратами и др.) в соответствии с Руководством по качеству лекарственных препаратов в лекарственной форме с модифицированным высвобождением для приема внутрь (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16 января 2018 г. № 2). Поскольку чувствительность профиля "концентрация – время" любого действующего вещества зависит от его собственных фармакокинетических свойств, выбор препаратов должен основываться на ожидаемом профиле "плазменная концентрация – время" (имитация использования теоретической зависимости IVIVC или множества потенциальных зависимостей и известных фармакокинетических свойств действующего вещества).

7. Различные дозировки одного и того же лекарственного препарата, как правило, не рассматриваются в качестве представляющих различные скорости высвобождения, несмотря на то, что разрешается использование различных дозировок для установления IVIVC или оценки внешней прогнозируемости. По этой причине оценка различия профилей растворения разных препаратов, как правило, основывается на проценте от номинального (или фактического) содержания действующего вещества.

1. Выбор подходящей лекарственной формы референтного лекарственного препарата для деконволюции

8. Лекарственная форма референтного лекарственного препарата для деконволюции – это препарат с быстрым высвобождением, включенный в исследования IVIVC с целью оценки высвобождения действующего вещества *in vivo* как функции от времени из каждого исследуемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением. Профиль "высвобождение *in vivo* – время" лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь, как правило, получают путем деконволюции. Он отражает истинное высвобождение действующего вещества *in vivo*, только если лекарственной формой референтного лекарственного препарата является раствор для приема внутрь (в желудке и желудочно-кишечном тракте этот раствор не образует осадка). Если скорость растворения препарата с обычным высвобождением превышает его абсорбцию (что, как правило, выдерживается для действующих веществ, выбранных для разработки лекарственного препарата с модифицированным высвобождением), в качестве лекарственной формы референтного лекарственного препарата в исследованиях разрешается использовать лекарственные препараты с обычным высвобождением, высвобождение действующего вещества из которых близко к высвобождению действующего вещества *in vivo* из лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. В некоторых случаях в качестве лекарственной формы референтного лекарственного препарата для IVIVC используется лекарственный препарат для внутривенного введения, который также позволяет добиться близких по отношению к лекарственному препарату с модифицированным высвобождением показателей высвобождения действующего вещества *in vivo*, если абсорбция лекарственного препарата для внутривенного введения достаточно быстрая (например, у действующих веществ с высокой проникающей способностью). Если проникающая способность действующего вещества в дополнение к его высвобождению из лекарственного препарата влияет на скорость абсорбции действующего вещества из лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, оптимальной лекарственной формой референтного лекарственного препарата является раствор для приема внутрь предпочтительнее, чем лекарственный препарат для внутривенного введения и лекарственный препарат с обычным высвобождением). В отношении действующих веществ с низкой растворимостью и (или) проникающей способностью, особенно если проникающая способность изменяется на протяжении желудочно-кишечного тракта, ценность могут представлять подходы к IVIVC, основанные на физиологически обоснованной фармакокинетической модели (далее – ФКОФ-модель).

9. Подходящей лекарственной формой референтного лекарственного препарата при оценке IVIVC внутримышечных (подкожных) депо-препаратов является водный раствор, вводимый (предпочтительно) тем же путем что и внутримышечный (

подкожный) депо-препарат, или лекарственный препарат для внутривенного введения. Надлежащей лекарственной формой референтного лекарственного препарата для систем трансдермальной доставки является препарат для внутривенного введения.

10. Выбранную лекарственную форму референтного лекарственного препарата необходимо включать в каждое исследование, данные которого будут использованы для установления IVIVC, а также оценки внутренней или внешней прогнозируемости изменения концентрации действующего вещества. Преимуществом включения выбранной лекарственной формы референтного лекарственного препарата в исследования IVIVC является повышение вероятности успешного установления и валидации IVIVC, особенно для целей внешней оценки прогнозируемости концентрации действующего вещества. Надлежащим образом выбранная лекарственная форма референтного лекарственного препарата является одним из наиболее важных элементов дизайна успешной IVIVC, поскольку она позволяет в индивидуальном порядке нормализовать различия в фармакокинетике действующего вещества. Лекарственная форма референтного лекарственного препарата включается в каждый метод анализа данных, как при внутренней, так и внешней валидации и особенно важно, если межиндивидуальная вариабельность является умеренной или высокой, а число субъектов исследования ее не компенсирует. Если вариабельность низкая и (или) число субъектов достаточно большое, возможно установить и успешно валидировать IVIVC без использования выбранной лекарственной формы референтного лекарственного препарата (например, путем использования данных научной литературы или ранее созданной модели популяционной фармакокинетики). В целях принятия информированного решения ее оптимально устанавливать с помощью симуляционного моделирования, используя известную вариабельность фармакокинетических показателей и предлагаемый дизайн исследования. В отношении воспроизведенных препаратов с модифицированным высвобождением можно использовать лекарственную форму референтного лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с целью нормализации различий в клиренсе действующих веществ лекарственных препаратов у разных субъектов исследования, однако этот способ менее надежен. Данную стратегию можно также оценить посредством симуляции, принимая во внимание вариабельность выбранной лекарственной формы референтного лекарственного препарата и других референтных препаратов с модифицированным высвобождением.

2. Время отбора образцов

11. Вопросы выбора временных точек отбора образцов *in vitro* рассматриваются в Руководстве по качеству лекарственных препаратов для приема внутрь с модифицированным высвобождением. При выборе временных точек отбора образцов в

исследованиях растворения *in vitro* и образцов крови (плазмы) *in vivo* необходимо учитывать то, что данные в анализе IVIVC будут объединены. Поэтому рекомендуется придерживаться целостного подхода при планировании исследования IVIVC (включая испытание на растворение *in vitro*).

12. Выбор временных точек отбора образцов крови (плазмы) лучше всего принимать на основании моделирования с использованием фактических (или моделированных) данных высвобождения *in vitro* клинических серий, произведенных для целей исследования IVIVC. Если на растворение *in vitro* влияют показатель pH или скорость вращения лопастной мешалки (корзинки), число погружений в минуту (rpm) или скорость потока (в зависимости от вида аппарата), целесообразно осуществлять моделирование, используя множество профилей растворения *in vitro* в целях составления режима отбора образцов для охвата множества потенциальных вариантов поведения в условиях *in vivo*. Кроме того, при наличии некоторого предварительного понимания вероятной зависимости IVIVC, ее лучше встроить в начальное моделирование. Например, в отношении препаратов с контролируемым высвобождением, вводимых инъекционным путем, испытание на растворение *in vitro* в стандартной методике проводят в течение 24 – 48 часов, тогда как предполагаемая продолжительность поступления действующего вещества лекарственного препарата *in vivo* составляет 1 – 2 месяца. Таким образом, для создания более реалистичной картины ожидаемого поступления действующего вещества в организм *in vivo* и лучшего выбора надлежащих временных точек отбора образцов исследуемых препаратов, временной фактор (или, в целях учета неопределенности ожидаемого высвобождения *in vivo*, несколько факторов) можно определить заранее и включить в модель.

3. Количество субъектов исследования

13. Количество субъектов, подлежащее включению в исследование IVIVC, зависит от межиндивидуальной вариабельности и внутрииндивидуальной вариабельности абсорбции и фармакокинетики действующего вещества лекарственного препарата. Несмотря на невозможность дать четкие рекомендации, прагматичным подходом является включение в перекрестное исследование IVIVC не менее 12 субъектов.

III. Установление и валидация IVIVC

1. Общие положения

14. Конечной целью установления IVIVC является надежное прогнозирование динамики изменения плазменной концентрации во времени препарата с модифицированным высвобождением на основании данных высвобождения *in vitro*. В принципе, для этих целей допустимо использовать любой научно обоснованный метод

исследования. Так как методы исследования продолжают развиваться, перечень приемлемых методов не рассматривается в качестве исчерпывающего. Поскольку целью установления IVIVC является прогнозирование с помощью различных данных высвобождения *in vitro* без получения данных о плазменной концентрации *in vivo*, достигаемой после применения препарата с модифицированным высвобождением, обязательным условием является применимость одной зависимости IVIVC ко всем препаратам, использованным при ее создании и валидации.

2. Допустимые методы анализа данных

15. Двумя основными категориями математических подходов к моделированию IVIVC являются одно- и двухэтапные методы. Двухэтапный метод основан на деконволюции. К одноэтапным методам относятся метод, основанный на конволюции, и метод, основанный на дифференциальных уравнениях и использовании ФКОФ-моделей.

16. Методы, основанные на деконволюции, включают 2 этапа анализа данных и могут использоваться в качестве основного метода анализа IVIVC или в целях поискового анализа, предваряя одноэтапный метод (методы). На первом этапе осуществляется деконволюция с целью оценки динамики абсорбции *in vivo*. Вместо камерных моделей предпочтительно использовать такие некамерные модели, как модель Вагнера-Нельсона или Лу-Ригельмана. Методики выполнения деконволюции включены в состав программного обеспечения для выполнения фармакокинетического анализа. Как правило, они включают в себя подгонку кривой для функции ответа единичного импульса (C_d) к данным лекарственной формы референтного лекарственного препарата для каждого субъекта с последующей деконволюцией данных, полученных у отдельного субъекта, для каждого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением с целью получения скорости поступления (абсорбции) *in vivo* ($r(t)$), согласно следующей функциональной зависимости:

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

где:

C – плазменная концентрация;

C_d – ответ на единичный импульс (то есть профиль плазменной концентрации, формирующийся после мгновенной абсорбции единичной дозы действующего вещества);

– оператор конволюции.

17. На втором этапе устанавливают зависимость между накопленной абсорбцией *in vivo* и высвобождением действующего вещества *in vitro*. В соответствии с общепринятыми в математическом моделировании рекомендациями, необходимо стремиться к экономии и использовать простейшую модель для описания данных. Обычно используют модели с увеличивающейся сложностью, начиная с линейных зависимостей и далее усложняя их при необходимости с учетом биологической правдоподобности. Несмотря на стремление получить линейную зависимость между абсорбцией *in vivo* и высвобождением *in vitro*, она не является обязательной. К тому же имеется множество физиологических и физико-химических факторов, которые делают ее маловероятной. При наличии обоснования, основанного на учете состава лекарственного препарата, физико-химических, фармакокинетических и физиологических факторов, контролирующих высвобождение действующего вещества *in vitro* и *in vivo*, допускается для всех лекарственных препаратов использовать любой вид зависимости для описания IVIVC, включая сигмовидную зависимость по модели Хилла, а также использовать параметры и подходы к масштабированию времени и временных сдвигов, учитывающие неполноту абсорбции (например, вводить время отсечения абсорбции для лекарственных препаратов для приема внутрь). Различные диапазоны времени для каждого препарата указывают на отсутствие единой зависимости IVIVC для препаратов. Методы, основанные на деконволюции, особенно полезны при поисковом анализе данных в процессе построения модели, поскольку они дают графическое представление (накопленное количество, абсорбированное *in vivo*, в сравнении с накопленным количеством, высвобожденным *in vitro*, и графики Леви: время абсорбции определенной части дозы *in vivo* в сравнении со временем высвобождения определенной части дозы *in vitro*). Это представление можно использовать для выявления подходящих моделей для зависимости IVIVC и получения необходимых исходных оценок параметров, необходимых для одноэтапных методов моделирования.

18. Методы, основанные на дифференциальном уравнении, конволюции, а также на ФКОФ-моделях, рассматриваются в качестве одноэтапных, поскольку моделирование включает в себя использование полученных данных напрямую без преобразований (то есть без деконволюции). Одноэтапные подходы дают ряд преимуществ по сравнению с методами, основанными на деконволюции, поскольку модель напрямую прогнозирует профиль "плазменная концентрация – время"; моделирование сосредоточено на способности прогнозировать измеримое количество, а не косвенно рассчитанное количество, такое как накопленное абсорбированное количество. Кроме того, эти результаты легче поддаются интерпретации с позиций влияния высвобождения *in vitro* на стандартные параметры биоэквивалентности. Камерный подход допускает нелинейную (например, описываемую моделью Михаэлиса-Ментен) фармакокинетику,

тогда как метод, основанный на конволюции, предполагает лишь линейную кинетику. Несмотря на то, что методы, основанные на конволюции и дифференциальном уравнении, являются одноэтапными, они различаются по форме зависимости между высвобождением *in vitro* и плазменной концентрацией действующего вещества. При подходе, основанном на конволюции, используется интегральное преобразование зависимости между концентрацией препарата с модифицированным высвобождением ($C(t)$), заданной скоростью поступления (абсорбции) *in vivo* ($r(t)$), и ответом единичного импульса (C_d), приведенное в пункте 16 настоящих Указаний:

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

При использовании подхода, основанном на использовании дифференциальных уравнений, используется традиционная камерная модель описания фармакокинетики действующего вещества, которая также включает в себя функцию описывающую его поступление в организм.

В обоих случаях уравнение IVIVC определяет зависимость между высвобождением действующего вещества *in vitro* ($r_{dis}(t)$) и ее абсорбцией *in vivo* ($r(t)$). В простейшем случае зависимости процесс растворения действующего вещества полностью характеризует скорость его абсорбции:

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

При описании IVIVC допускается использовать различные более сложные функции, учитывающие латентные периоды абсорбции, различие в сроках растворения *in vivo* и абсорбции *in vivo*, а также изменение проникающей способности в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Например, следующее уравнение включает в себя такие переменные как, латентный период (t_0), фактор масштабирования (s_1), фактор масштабирования (s_r), учитывающий неполную абсорбцию и использование различных единиц для описания растворения *in vitro* и абсорбции *in vivo*:

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

В подходе, основанном на использовании дифференциального уравнения, используется традиционная камерная модель фармакокинетики действующего

вещества, которая также включает функцию поступления. В качестве альтернативы можно использовать ФКОФ-модель. Эта модель должна описывать механизм действия действующего вещества и располагать экспериментальными данными для надлежащего описания фаз абсорбции, метаболизма, распределения и элиминации исследуемого действующего вещества. Подобно методу конволюции, основанному на использовании дифференциального уравнения, с использованием ФКОФ-модели в качестве поступления используется профиль высвобождения *in vitro*, позволяющий получить плазменный профиль, который отражает функциональные характеристики препарата *in vivo* согласно следующей формуле:

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

При использовании двухэтапного подхода средний профиль абсорбции получают после усреднения профилей абсорбции отдельных субъектов (то есть по результатам индивидуальной деконволюции), а не деконволюции усредненного профиля "концентрация – время". Если только данные растворения *in vitro* не являются явно переменными, использование среднего растворения в норме оказывает небольшое влияние на результат анализа данных и рассматривается в качестве приемлемой практики.

Квалификация (аттестация) и оценка прогнозирующей способности модели, описывающей IVIVC

19. Выбор модели, описывающей IVIVC, следует основывать на физико-химических свойствах действующего вещества, его абсорбционных характеристиках, характеристиках теста на растворение и критериях выбранных для оценки показателя степени согласия прогноза (например, проверка прогноза на основе уже имеющихся данных). Целью применения модели, описывающей IVIVC, является возможность достаточно точного прогнозирования ожидаемого профиля "плазменная концентрация – время" на основании данных растворения *in vitro* модифицированного препарата. Это подтверждается путем графического сравнения прогнозных и фактических концентраций и расчета ошибок прогнозирования для обобщенных параметров, включая по меньшей мере C_{max} , AUC_{0-t} и частичную AUC .

20. При использовании ФКОФ-модели для описания IVIVC необходимо подтвердить, что на основе модели возможно прогнозирование данных для препарата сравнения, а также данных исследуемого лекарственного препарата с модифицированным высвобождением. В целях обоснования функциональности модели необходимо представить достаточный объем данных.

21. В большинстве случаев модели, описывающие IVIVC, в целях прогнозирования усредненного профиля "концентрация – время" *in vivo* используют усредненное растворение *in vitro*. Данный подход не способен должным образом учесть случайные вариации фармакокинетических параметров действующего вещества не только *in vitro*, но и *in vivo*. С этих позиций одноэтапные подходы имеют преимущество, поскольку с их применением можно осуществлять анализ нелинейных смешанных эффектов, который позволяет включить в модель индивидуальную вариабельность, что потенциально улучшает надежность модели при прогнозировании показателей биоэквивалентности новых препаратов.

22. В целом модель, описывающая IVIVC, считается достаточно точной, если на основании визуальной проверки удастся хорошо спрогнозировать весь профиль "концентрация – время", а ошибки прогнозирования находятся в приемлемых пределах. Внутреннюю прогнозируемость оценивают с помощью профиля "концентрация – время" модели IVIVC на основании соответствующих данных о растворении каждого препарата. Обобщенные параметры (C_{max} и т.д.) рассчитывают исходя из прогнозируемого профиля "концентрация – время" и сравнивают с соответствующими обобщенными параметрами фактических данных. Абсолютное значение ошибки прогнозирования для всех обобщающих параметров не должно превышать 15 % для каждого препарата, а усредненная ошибка прогнозирования для всех препаратов, использованных при разработке IVIVC, не должна превышать 10 % для каждого обобщающего параметра. Если отдельный препарат неточно прогнозируется с помощью IVIVC, допустимо перемоделировать IVIVC, исключив такой препарат, что приведет к включению в IVIVC более узкого диапазона данных растворения. В дальнейшем именно этот более узкий диапазон данных растворения будет определять диапазон, в пределах которого IVIVC принимается в качестве прогнозируемой, и влиять тем самым на возможность обоснования спецификаций и биоверификаций. При выполнении исключения из моделирования лекарственного препарата должны сохраниться данные о растворении, по меньшей мере, для 2 препаратов, а исключение необходимо подкрепить анализом возможных причин отклонений (например, вследствие механизма высвобождения, процесса производства).

23. В дополнение к оценке внутренней прогнозируемости с использованием серий, включенных в формальное исследование IVIVC, рекомендуется продолжить подтверждение применимости IVIVC с дополнительными опытными сериями (например, крупномасштабными сериями, использованными в опорных исследованиях, дополнительными дозировками, последующими изменениями состава, изученными *in vivo*, и т.д.). В идеальном случае при проведении фармакокинетических исследований препаратов с различающимися профилями высвобождения *in vitro* эти данные необходимо использовать для получения или усиления данных в пользу испытания *in vivo*.

vivo на растворение *in vitro*. Этого можно достичь посредством перекрестного определения IVIVC с использованием маломасштабных серий и внешней валидации с использованием крупномасштабных серий. В любом случае при любой разработке IVIVC необходимо подтвердить, что зависимость верна для серий, отражающих свойства препарата, выводимого на рынок.

24. Процедура анализа внешней прогнозируемости совпадает с вышеописанной процедурой с использованием ранее разработанной IVIVC. Профиль "концентрация – время" прогнозируется на основании фармакокинетики препарата с быстрым высвобождением (то есть выбранной лекарственной формы референтного лекарственного препарата), включенного в исследование в целях внешней валидации, и данных растворения *in vitro* определенной серии, использованной для внешней валидации. Абсолютное значение ошибки прогнозирования для всех обобщенных параметров не должно превышать 10 % для каждого препарата, использованного в целях внешней валидации.

Отчетность по результатам исследований корреляции данных *in vitro* и *in vivo*

25. Отчет об установлении IVIVC должен включать перечень всех исследований *in vivo*, проведенных с препаратом с модифицированным высвобождением, а также обоснование отбора данных для анализа IVIVC. Перечень данных должен включать индивидуальные данные и обобщенные статистические данные растворения *in vitro*, данные профиля "плазменная концентрация – время", полученные фармакокинетические параметры и накопленное абсорбированное количество действующего вещества (полученное путем деконволюции, даже если в целях использования модели применялся одноэтапный метод) для всех серий.

26. Графическое отображение IVIVC должно включать данные о растворении *in vitro* во времени (с указанием клинически значимых серий, таких как серии препарата, предназначенные для реализации, и т.д.), накопленное абсорбированное количество действующего вещества в зависимости от интервала времени, изменение скорости абсорбции в зависимости от времени, сопоставление динамики растворения и абсорбции действующего вещества (в целях оценки диапазонов времени, латентных периодов времени между данными *in vitro* и *in vivo*), накопленное абсорбированное количество *in vivo* (в процентах по отношению к препарату сравнения) в сравнении с высвобожденным количеством (в процентах от дозы) *in vitro* в тот же момент времени (с перекрытием в соотношении 1:1, линиями регрессии, если необходимо) всех препаратов, включенных в анализ IVIVC. При наличии явных временных различий между периодами времени высвобождения *in vitro* и абсорбцией *in vivo* (то есть при отклонении от соотношения 1:1) полезным графическим отображением является график Леви (

время высвобождения определенной доли *in vivo* в сравнении со временем высвобождения для той же доли *in vitro*).

27. Необходимо описать метод теста на растворение и привести обоснование его пригодности с учетом физико-химических свойств действующего вещества и т.д.

28. Необходимо представить полное описание методологии моделирования и использованного программного обеспечения, а также основания принятия решений, подкрепив их анализом состава, физико-химических, фармакокинетических и физиологических факторов, контролирующих высвобождение действующего вещества *in vitro* и *in vivo*. При использовании камерного метода деконволюции (например, модель Вагнера-Нельсона или Лу-Ригельмана) необходимо проанализировать пригодность подхода.

29. Необходимо представить графики, характеризующие степень согласия, подходящие к использованной методологии моделирования, а также итоговые оценки параметров для всех смоделированных данных (например, растворение *in vitro* и абсорбция *in vivo*, если модель использует интерполяцию, а также для самой модели IVIVC).

30. В итоговую таблицу отчета необходимо занести данные профиля "плазменная концентрация – время", спрогнозированные с помощью окончательной модели IVIVC, полученные параметры и связанную с ними ошибку прогнозирования. Необходимо представить графическое сравнение прогнозных и фактических профилей "концентрация – время".

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4
к Требованиям
к проведению
фармакокинетического и
клинического изучения
биоэквивалентности
лекарственных препаратов с
модифицированным
высвобождением

УКАЗАНИЯ

по проведению исследований при упрощенной регистрации лекарственных препаратов

Таблица 1

Однородный препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата препарат принимают натощак либо после еды)

--	--	--	--

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натошак**	Исследование с однократным дозированием после еды**	Исследование с многократным дозированием натошак*
высокая	да	да	да
средняя	да	биолейвер при схожести формы***	биолейвер***
низкая	да	биолейвер при схожести формы***	биолейвер***

* Критерии необходимости проведения исследования приведены в подразделе 2 раздела VI Требований к проведению фармакокинетического и клинического изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, приложение № 10 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 (далее – Требования).

** При выполнении критериев проведения исследования, приведенных в подразделе 7 раздела VI Требований возможен выбор крайних вариантов.

*** Если выполняются критерии проведения исследований, приведенные в разделе VI Требований, возможен биолейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 2

Одноразовый препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натошак**	Исследование с однократным дозированием после еды**	Исследование с многократным дозированием натошак*
высокая	да	да	да
средняя	биолейвер при схожести формы**	да	биолейвер***
низкая	биолейвер при схожести формы**	да	биолейвер***

* Критерии необходимости проведения исследования приведены в подразделе 2 раздела VI Требований.

** При выполнении критериев проведения исследований, приведенных в подразделе 7 раздела VI Требований, возможен выбор крайних вариантов.

*** Если выполняются критерии проведения исследований, приведенные в разделе VI Требований, возможен биокейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 3

Многоединый препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают натощак либо натощак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак	Исследование с однократным дозированием после еды	Исследование с многократным дозированием натощак *
высокая	да	да	да
средняя	биокейвер **	биокейвер **	биокейвер **
низкая	биокейвер **	биокейвер **	биокейвер **

* Критерии необходимости проведения исследования, приведены в подразделе 2 раздела VI Требований.

** Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биокейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 4

Многоединый препарат с пролонгированным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натощак	Исследование с однократным дозированием после еды	Исследование с многократным дозированием натощак *
высокая	да	да	да
средняя	биокейвер **	биокейвер **	биокейвер **
низкая	биокейвер **	биокейвер **	биокейвер **

* Критерии необходимости проведения исследования, приведены в подразделе 2 раздела VI Требований.

** Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биокейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 5

Одноединый препарат с отсроченным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают натощак либо натощак или после еды)

--	--	--	--

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натошак*	Исследование с однократным дозированием после еды *
высокая	да	да
средняя	да	биолейвер при схожести формы **
низкая	да	биолейвер при схожести формы **

* Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в подразделе 7 раздела VI Требований, возможен выбор крайних вариантов.

** Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биолейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 6

Однородный препарат с отсроченным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натошак **	Исследование с однократным дозированием после еды **
высокая	да	да
средняя	биолейвер при схожести формы **	да
низкая	биолейвер при схожести формы **	да

* Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в подразделе 7 раздела VI Требований, возможен выбор крайних вариантов.

** Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биолейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 7

Многочисленный препарат с отсроченным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают натошак либо натошак или после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натошак	Исследование с однократным дозированием после еды
высокая	да	да
средняя	биолейвер*	биолейвер*
низкая	биолейвер*	биолейвер*

* Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биолейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов.

Таблица 8

Многоединичный препарат с отсроченным высвобождением (согласно общей характеристике лекарственного препарата, препарат принимают после еды)

Дозировка	Исследование с однократным дозированием натошак	Исследование с однократным дозированием после еды
высокая	да	да
средняя	биовейвер*	биовейвер*
низкая	биовейвер*	биовейвер*

*Если выполняются критерии проведения исследования, приведенные в разделе VI Требований, возможен биовейвер некоторых дозировок или выбор крайних вариантов."