

## Основные варианты биовейвера с использованием сравнительного теста кинетики растворения, акценты при экспертной оценке регуляторным органом

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Возможность применения биовейвера как инструмента оценки биоэквивалентности лекарственных препаратов (ЛП) отсутствовала ранее в национальных процедурах регистрации лекарственных препаратов.

С момента начала работы в рамках правил Евразийского экономического союза (ЕАЭС) применение биовейвера становится рутинной практикой. Кроме того, в постановлении Правительства Российской Федерации от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» предусмотрена возможность применения биовейвера по биофармацевтическому классу препарата.

В Правилах проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС [1] (далее – Правила) указано, что «при регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов в виде твердых пероральных лекарственных форм немедленного высвобождения допускается представление в разделе клинической документации, предусмотренной подпунктом “т” пункта 4 Правил, результатов исследований биоэквивалентности, проведенных в Российской Федерации, полученных в условиях *in vivo*, с приложением отчета о валидации биоаналитического метода».

Крайне принципиальным моментом является то, что биовейвер в рамках Правил имеет определенные требования и условия для двух процедур – регистрации дополнительных дозировок и регистрации по биофармацевтической системе классификации (БКС).

Для дополнительного признания возможным биовейвера дополнительных дозировок должны соблюдаться условия:

а) производственный процесс ЛП с различными дозировками является одинаковым;

б) качественный состав ЛП с различными дозировками совпадает (данное требование не касается красителей и ароматизаторов).

Таким образом, принципиальным является то, что перечень вспомогательных веществ не отличается.

в) состав количественно пропорционален: отношение между действующим веществом (ДВ) и каждым из вспомогательных веществ (ВВ) совпадает (не касается оболочек ЛП с немедленным высвобождением, красителей и ароматизаторов).

ИЛИ

соблюдаются условия «i» и «ii» или «i» и «iii»:

i) содержание ДВ не превышает 5% от массы ядра таблетки/капсулы;

ii) содержание ВВ ядра таблетки/капсулы совпадает для всех дозировок, изменяется лишь содержание ДВ;

iii) содержание наполнителей изменяется в зависимости от ДВ; содержание остальных ВВ ядра или капсулы неизменно.

Биовейвер по системе БКС применим к ЛП с немедленным высвобождением при условии выполнения всех следующих требований:

а) ДВ относится к I классу БКС;

б) характеристики растворения *in vitro* обоих ЛП: очень быстрые (>85% за 15 мин) или быстрые (85% за 30 мин);

в) качественный и количественный состав ВВ, способных повлиять на биоэквивалентность, одинаковый. Целесообразно использовать одинаковые ВВ в сопоставимых количествах (подраздел 3 раздела IV Правил);

г) отсутствуют риски, связанные с вероятностью сделать ошибочное заключение о возможности использования процедуры биовейвера, с учетом величины терапевтического индекса и клинических показаний к применению для ДВ в составе ЛП.

Для веществ, относящихся к III классу БКС, необходимо соблюдение следующих условий:

а) ДВ относится к III классу БКС;

б) характеристики растворения *in vitro* обоих ЛП определяются как очень быстрые (>85% в течение 15 мин);

в) качественный и количественный состав ВВ, способных повлиять на биоэквивалентность, одинаковый. Целесообразно использовать одинаковые ВВ в сопоставимых количествах (подраздел 3 раздела IV Правил);

г) отсутствуют риски, связанные с вероятностью сделать ошибочное заключение о возможности использования биовейвера, с учетом величины терапевтического индекса и клинических показаний к применению для ДВ.

Следует более критично подходить к оценке выполнения условий (например, место абсорбции, возможность взаимодействия с белками-переносчиками, состав ВВ и терапевтические риски) в отношении ЛП III класса по БКС, чем к ЛП I класса по БКС. Возможность регистрации ЛП III класса по БКС без клинических исследований биоэквивалентности необходимо согласовать с Экспертным комитетом по лекарственным средствам при ЕЭК.

На сегодняшний момент действует старая редакция условий признания эквивалентности состава, которая в ближайшее время будет изменена на новую, разработанную на основе положений руководства [2]. Новый подход будет более четким, а границы признания состава эквивалентным – более либеральными.

#### **Список источников**

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

2. ICH M9. Guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers, 30/07/2020.