



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerЛек

**Твердые лекарственные формы для
приема внутрь с немедленным
высвобождением системного действия.
Опыт экспертизы документов досье,
касающихся исследований
биоэквивалентности**

Уварова Наталия Евгеньевна,
главный эксперт ЦЭК ГЛС.

28.04.2022

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85)
- Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79)
- Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78)



- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (в действующей редакции)
- Приказ МЗ РФ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. — М.: Гриф и К, 2013. — 328 с.
- ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика
- ГОСТ Р 57679-2017 Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов

И др.



Руководства и рекомендации:

- ❖ Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения (ICH - International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
 - ❖ Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)
 - ❖ Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA)
 - ❖ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, WHO)
 - ❖ И др.
-





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



РегЛек – ЕАЭС

Выбор референтного препарата (R) и препарата сравнения (Т)





Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ)

18. При выборе референтного лекарственного препарата исходят из следующей последовательности:

а) оригинальный лекарственный препарат, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Союзе ("зарегистрированный в Союзе оригинальный препарат");

б) оригинальный лекарственный препарат, зарегистрированный в государстве, где уровень требований к регулированию фармацевтического рынка не ниже уровня, установленного в Союзе, при невозможности выполнения подпункта "а" настоящего пункта;

в) воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный в каждом из государств-членов и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату (при одобрении Экспертным комитетом при Комиссии) при невозможности выполнения подпунктов "а" и "б" настоящего пункта;

г) лекарственный препарат, имеющий опыт применения на территории одного из государств-членов не менее 25 лет (при одобрении Экспертным комитетом по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии) при невозможности выполнения подпунктов "а" - "в" настоящего пункта.

одобрение
Экспертным комитетом



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Референтный препарат



RegLec – ЕАЭС



еЭК

ЕВРАЗИЙСКАЯ
ЭКОНОМИЧЕСКАЯ
КОМИССИЯ

Евразийская экономическая комиссия > Деятельность > Техническое регулирование > Департамент технического регулирования и аккредитации > Общие рынки ЛС и МИ

Единые реестры и
информационные базы данных

Детализированные сведения
справочников и классификаторов

Рабочая группа по формированию общих подходов к регулированию
обращения лекарственных средств

Информация для
фармацевтических инспекторов

Информация о функционировании
общего рынка ЛС

Схема процедуры регистрации лекарственного препарата
в Евразийском экономическом союзе

Документы по формированию регистрационного досье в электронном виде

Рекомендации Экспертного комитета по лекарственным средствам





Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ)

20. Заявитель обязан обосновать выбор референтного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности с учетом результатов количественного определения содержания действующего вещества и данных о его растворении. В серии, подлежащей использованию в качестве исследуемого лекарственного препарата, количественное содержание (установленное с помощью аналитической методики, предложенной для стандартных испытаний качества исследуемого препарата, включенной в спецификацию (нормативный документ по контролю качества)) не должно отличаться более чем на 5 процентов от серии референтного лекарственного препарата (при отсутствии должных обоснований). Заявитель с помощью ТСКР и количественного определения действующего вещества должен обосновать выбор серии референтного лекарственного препарата, планируемой к изучению в исследовании биоэквивалентности. При выборе серии референтного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности рекомендуется изучить несколько серий референтного лекарственного препарата.



Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ)

22. Для твердых лекарственных форм для приема внутрь системного действия действуют следующие правила (полные требования к валидации процесса производства содержатся в [правилах](#) надлежащей производственной практики Союза и других актах, входящих в право Союза, в сфере обращения лекарственных средств):

а) в отсутствие должных обоснований исследуемый лекарственный препарат должен быть отобран из серии, составляющей, по меньшей мере, 1/10 промышленной серии, или 100 000 единиц лекарственных форм, в зависимости от того, какой из объемов больше;

б) производство использованных серий лекарственного препарата должно обеспечивать высокую степень уверенности в том, что лекарственный препарат и процесс его производства будут воспроизведены в промышленном масштабе.

Объем серии, предназначенной для подтверждения биоэквивалентности, менее 100 000 единиц возможен при условии, что это предлагаемый объем серийного производства, и последующее масштабирование производственных серий не предполагается;



Данные в виде среднего для трех серий R (T)

Таблица 3 – Количественное содержание действующего вещества в референтном и исследуемом препаратах

Референтный препарат			Исследуемый препарат		
номер серии			номер серии		
010121	020121	030121	0011020-опс	0021020-опс	0031020-опс
103,2 %	103,4 %	102,9 %	102,5 %	102,6 %	102,4 %
среднее значение					
103,2 %			102,5 %		

Не указано, для каких серий проведен ТСКР

Таблица №11– Эквивалентность профилей растворения и скорость растворения исследуемого и референтного препаратов

Лекарственный препарат	рН	Процент высвобождения, %		Скорость растворения	Эквивалентность профилей		
		15 мин	30 мин		f ₁	f ₂	да/нет
	вода очищенная	21,14	40,82	медленная	3,24	80,25	да
	1,2	1,67	2,39	медленная	12,37	89,29	да
	4,5	5,14	10,11	медленная	4,44	89,64	да
	6,8	10,30	25,25	медленная	6,74	74,97	да
	вода очищенная	22,70	42,69	медленная	3,24	80,25	да
	1,2	1,80	2,51	медленная	12,37	89,29	да
	4,5	6,72	10,92	медленная	4,44	89,64	да
	6,8	12,18	28,54	медленная	6,74	74,97	да

Не указано, что с чем сравнивалось



Отсутствует обоснование объема серии менее 100 000 единиц

ПАСПОРТ № 1

Наименование:

МНН:

Номер серии: 11020

Дата изготовления: 10.10.2020 г

Количество: 17 000 уп

Дата контроля: 22.10.2020 г

Дата выпуска: 29.10.2020 г

Анализ выполнен в соответствии с требованиями проекта нормативной документации

Наименование показателей	Требования НД	Результаты анализа
--------------------------	---------------	--------------------

ПАСПОРТ № 2

Наименование продукции:

Номер серии: **10520** (Для клинических исследований)

Количество в серии: 6560 уп.

Дата выпуска продукции: май 2020 г.

Годен до: июня 2025 г.

Регистрационное удостоверение:

Испытания (анализы) проведены по ГФ РФ, проекту НД

№	Наименование показателей	Требования нормативной документации	Результаты испытаний
---	--------------------------	-------------------------------------	----------------------



Несоответствия в представленном обосновании

При выборе серии исследуемого препарата были соблюдены следующие условия:

- а) лекарственный препарат был отобран из серии, составляющей не менее 100 000 единиц лекарственных форм;
- б) производство использованной серии лекарственного препарата обеспечивало высокую степень уверенности в том, что лекарственный препарат и процесс его производства будут воспроизведены в промышленном масштабе.
- в) описание свойств и составление спецификации на такие критические показатели качества лекарственного препарата, как растворение, было осуществлено с учетом данных исследованной серии, которая была изучена при проведении клинических исследований, в отношении которой подтверждена биоэквивалентность;
- г) образцы лекарственного препарата из дополнительных опытно-промышленных и (или) промышленных серий, предоставленные на регистрацию, сравнивались с образцами из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности и имели сопоставимые профили растворения *in vitro* в подходящих условиях ТСКР.

Исследуемый лекарственный препарат:

Номер серии: 10815

Дата производства 10.08.15.

Срок годности: 08.17.

Размер серии: 90 уп. № 50

$$90 \times 50 = 4500 < 100\ 000$$



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec – EAES

Протокол исследования биоэквивалентности





Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

По общему правилу, содержание протокола исследования должно иметь указанную ниже структуру. Однако информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру (медицинской организации), может быть представлена на отдельных страницах протокола или содержаться в отдельном соглашении, а часть приведенной ниже информации может также содержаться в других документах, ссылки на которые имеются в протоколе (например, в брошюре исследователя).

6.1. Общая информация.

6.1.1. Название протокола, идентификационный номер протокола и дата издания. Любая поправка также должна иметь номер и дату.

6.1.2. Наименование (фамилия) и адрес спонсора и монитора (если они различаются).

6.1.3. Фамилии и должности лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

6.1.4. Фамилия, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

6.1.5. Фамилии и должности исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров.

6.1.6. Фамилия, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача (в том числе стоматолога), отвечающего за принятие всех решений медицинского (или стоматологического) характера в конкретном исследовательском центре (если данное лицо не является исследователем).

6.1.7. Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских, а также технических служб и (или) организаций, вовлеченных в исследование.

6.2. Обоснование исследования.

6.2.1. Наименование и описание исследуемых препаратов.

6.2.2. Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования.

6.2.3. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования (при наличии).

6.2.4. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения.

6.2.5. Указание на то, что данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и применимыми требованиями.

6.2.6. Описание исследуемой популяции субъектов исследования.

6.2.7. Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

6.3. Цели и задачи исследования.

Детальное описание целей и задач исследования.



Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6.4. Дизайн исследования.

Научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать в себя следующее.

6.4.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования.

6.4.2. Описание типа (дизайна) проводимого исследования (например, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и схематическое изображение дизайна исследования, процедур и этапов исследования.

6.4.3. Описание мер, направленных на минимизацию (исключение) субъективности, в том числе:

рандомизации;

слепого метода (маскировки).

6.4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых препаратов (включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых препаратов).

6.4.5. Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

6.4.6. Описание правил остановки или критериев исключения для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом.

6.4.7. Процедуры учета исследуемых препаратов, включая плацебо и препараты сравнения (при наличии).

6.4.8. Хранение рандомизационных кодов лечения и процедуры их раскрытия.

6.4.9. Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

6.5. Отбор и исключение субъектов

6.5.1. Критерии включения субъектов.

6.5.2. Критерии невключения субъектов.

6.5.3. Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого препарата (исследуемого лечения)), а также процедуры, определяющие:

а) когда и как субъектов исключать из исследования (лечения) исследуемым препаратом;

б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам;

в) процедура замены субъектов, если это предусмотрено;

г) последующее наблюдение за субъектами исследования, исключенными из лечения исследуемым препаратом (исследуемым лечением).

6.6. Лечение субъектов исследования.

6.6.1. Осуществляемое лечение, включая наименования всех препаратов, их дозировки, частоту приема, пути (способы введения), а также продолжительность лечения, в том числе периоды последующего наблюдения для каждой группы субъектов (по группам лечения исследуемым препаратом, группам исследуемого лечения, группам исследования).

6.6.2. Лекарственные препараты (виды терапии), применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и (или) во время проведения исследования.

6.6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами исследования.

6.7. Оценка эффективности.

6.7.1. Перечень параметров эффективности.

6.7.2. Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров эффективности.



Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6.8. Оценка безопасности.

6.8.1. Перечень параметров безопасности.

6.8.2. Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров безопасности.

6.8.3. Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях.

6.8.4. Метод и продолжительность наблюдения за субъектами исследования после возникновения нежелательных явлений.

6.9. Статистические аспекты клинического исследования.

6.9.1. Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки проведения каждого планируемого промежуточного анализа.

6.9.2. Планируемое количество субъектов. В случае проведения многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая пояснения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической обоснованности исследования.

6.9.3. Применяемый уровень значимости.

6.9.4. Критерии прекращения исследования.

6.9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и фальсифицированных данных.

6.9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и (или) заключительном отчете об исследовании).

6.9.7. Отбор субъектов для анализа (например, все рандомизированные субъекты, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки).

6.10. Прямой доступ к первичным данным (документации).

Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователей (организаций) не препятствовать прямому доступу к первичным данным (документации) для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

6.11. Контроль качества и обеспечение качества.

6.12. Этические аспекты.

Описание этических аспектов исследования.

6.13. Работа с данными и ведение записей.

6.14. Финансирование и страхование.

Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре.

6.15. Публикации результатов клинического исследования.

Политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре.

6.16. Приложения к протоколу.



Научный подход

Решение №79 (Правила надлежащей клинической практики)

2. Принципы надлежащей клинической практики

...
2.5 Клинические исследования должны соответствовать [научным требованиям](#) и должны быть четко и подробно описаны в протоколе клинического исследования.

Руководство по общим вопросам клинических исследований
(Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. №11)

2 Общие принципы

2.1 Защита субъектов клинических исследований

2.2 [Научный подход](#) к дизайну и анализу

Для достижения поставленных целей клинические исследования необходимо спланировать, провести и проанализировать в соответствии с научными принципами, и надлежащим образом составить отчет о них.



Инструкция по медицинскому применению / ОХЛП / SmPC оригинального (референтного) препарата.

Общие руководства/рекомендации регуляторов

Препарат-специфичные руководства регуляторов

Экспертные отчеты регуляторов

Литературные источники

Пример ИМП:

Фармакокинетика

После приема внутрь X быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность - 60 %. Около 80 % X связывается с белками плазмы. Выводится X практически в неизменном виде через кишечник (70 %) и через почки (9 %). Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 48 ч. X не подвергается биотрансформации и не накапливается в организме.

Ключевые особенности препарата:

- Фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм, выведение, линейность)
- Взаимодействие с другими лекарственными средствами, пищей
- Возможные токсичности и нежелательные явления (репродуктивная токсичность, фототоксичность, влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами)
- И т.д.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Источники информации



РегЛек – ЕАЭС

FDA

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

Follow FDA | En Español



Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics Tobacco Products

Home > Drug Databases > PSG Database

Product-Specific Guidances for Generic Drug Development

SHARE TWEET LINKEDIN PIN IT EMAIL PRINT

Disclaimer: Due to April 2019 systemwide upgrades to www.fda.gov, the filenames for product-specific guidances on this web page may not match the corresponding guidance titles. In such cases, the name on the document correctly identifies the title of the guidance. These discrepancies will be corrected as soon as possible.

To successfully develop and manufacture a generic drug product, an applicant should consider that their product is expected to be: pharmaceutically equivalent to its reference listed drug (RLD), i.e., to have the same active ingredient, dosage form, strength, and route of administration under the same conditions of use; bioequivalent to the RLD, i.e., to show no significant difference in the rate and extent of absorption of the active pharmaceutical ingredient; and, consequently, therapeutically equivalent, i.e., to be substitutable for the RLD with the expectation that the generic product will have the same safety and efficacy as its reference listed drug.

[Read more >>](#)

Total number of currently published PSGs: 1896

Product-Specific Guidances for Specific Products Arranged by Active Ingredient

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

Search by Active Ingredient or by RLD or RS Number

▶ Newly Added Guidances since May 2021

▶ Newly Revised Guidances since May 2021



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Источники информации



РегЛек – ЕАЭС

EMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Search

Medicines ▾ Human regulatory Veterinary regulatory ▾ Committees ▾ News & events ▾ Partners & networks ▾ About us ▾

Human regulatory

Overview

Research and development

Marketing authorisation

Post-authorisation

[Herbal products](#)

Adaptive pathways

Advanced therapies

Clinical trials

Compassionate use

Compliance

Data on medicines (ISO
IDMP standards)

Product-specific bioequivalence guidance [← Share](#)

This section includes the European Medicines Agency's (EMA) product-specific bioequivalence guidance, which summarises in a standardised format the relevant study design principles for demonstration of bioequivalence.

Product-specific guidance helps applicants meet the expectations of regulators in the European Union, particularly for generic applications, across all regulatory submission routes, i.e. via the centralised, decentralised, mutual recognition or national procedures. For more information about product-specific guidance, see:

- [📄 Concept paper on development of product-specific guidance on demonstration of bioequivalence \(EMA/CHMP/423137/2013\)](#)



M

Medicines

+ About Medicines Prequalification

+ What We Do

Documents A-Z

+ Prequalification Pipeline

+ Prequalified Lists

FPPs and APIs Eligible for
Prequalification ("EOIs")

- **Prequalification Procedures & Fees:
FPPs, APIs & QCLs**

- Medicines / FPPs

- **Full assessment –
multisource (generic) FPPs**

Bioequivalence

Submission procedure

API master file
(APIMF) procedure

Bioequivalence

Multisource (generic) products must satisfy the same standards as those applied to originator products. The manufacturer of a multisource (generic product) must demonstrate that its product:

- satisfies the same standards as those applicable to the innovator product
- provide assurance that it is clinically interchangeable with, i.e. therapeutically equivalent or bioequivalent to, the innovator product.

The manufacturer may therefore need to carry out a bioequivalence study: the data generated should provide a bridge between the (innovator) product for which safety and efficacy data are available and the generic products for which such data are not available.

The WHO Technical Report Series contain a number of annexes that manufacturers can consult regarding registration requirements for establishing the interchangeability of a multisource product with its comparator product, which is not normally the innovator product. These requirements must be met by any multisource product that is submitted for prequalification.

In some cases, it may be possible to request that the requirement to conduct an in vivo study to establish bioequivalence be waived. The topic of biowaivers is discussed below.

GUIDANCE DOCUMENTS



Design of bioequivalence studies

Information for

Manufacturers

Regulatory agencies

Quality control laboratories

Procurement agencies

Bioequivalence Quick Contact

Questions on bioequivalence studies or final draft protocols can be sent to:

Dr Matthias Stahl
at stahlm@who.int



Обоснование исследования

Не обоснован выбор исследуемого препарата и препарата сравнения.

Не обоснован дизайн исследования, особенно для:

ЛП с высокой вариабельностью фармакокинетики

ЛП аналогов эндогенных соединений

ЛП с узким терапевтическим диапазоном

ЛП с длительным периодом полувыведения

Не обоснован способ приема (натощак или после приема пищи).

Не обоснована длительность забора образцов крови и выбор точек забора крови.

Дизайн исследования

Недостаточно полно описаны визиты, описание визитов не соответствует графику процедур исследования.

Отбор и исключение субъектов (требуется коррекция критериев включения/невключения/исключения).

Недостаточно полно описаны запрещенная терапия, ограничения исследования,



Оценка фармакокинетики/ безопасности

Отсутствуют или неполно описаны методы оценки фармакокинетики и/или безопасности.

Недостаточно полно описаны биоаналитические аспекты исследования (биоаналитическая методика, отбор, пробоподготовка, маркировка пробирок, транспортировка и хранение образцов).

Не описана процедура оценки комплаентности.

Недостаточно полно описан порядок действий при возникновении нежелательных явлений.

Статистические аспекты исследования

Не уточнены/не достаточно точно описаны популяции для оценки фармакокинетики, статистики и биоэквивалентности,

Не обоснован или недостаточно обоснован объем размера выборки.

Отсутствует или неполное описание гипотезы, информации по запланированному анализу.

Общие (редакционные) ошибки

Не соблюдается порядок расположения разделов.

Информация одного раздела протокола противоречит информации другого раздела (например, указано разное количество рандомизированных добровольцев).

Не представлены ссылки на источники обосновывающей информации.

Отсутствуют необходимые приложения или они противоречат самому протоколу.



Полное отсутствие **научного обоснования выбора** при наличии **нескольких дозировок**.

Не учитывается **линейность фармакокинетики** в заявленном диапазоне доз.

Отсутствует информация о **дополнительных дозировках**.

Не учитывается **чувствительность аналитического метода определения** или **безопасность для субъектов**.

Не учитываются **зарубежные международные рекомендации** (например, рекомендации FDA, EMA, WHO по отдельным ЛП).





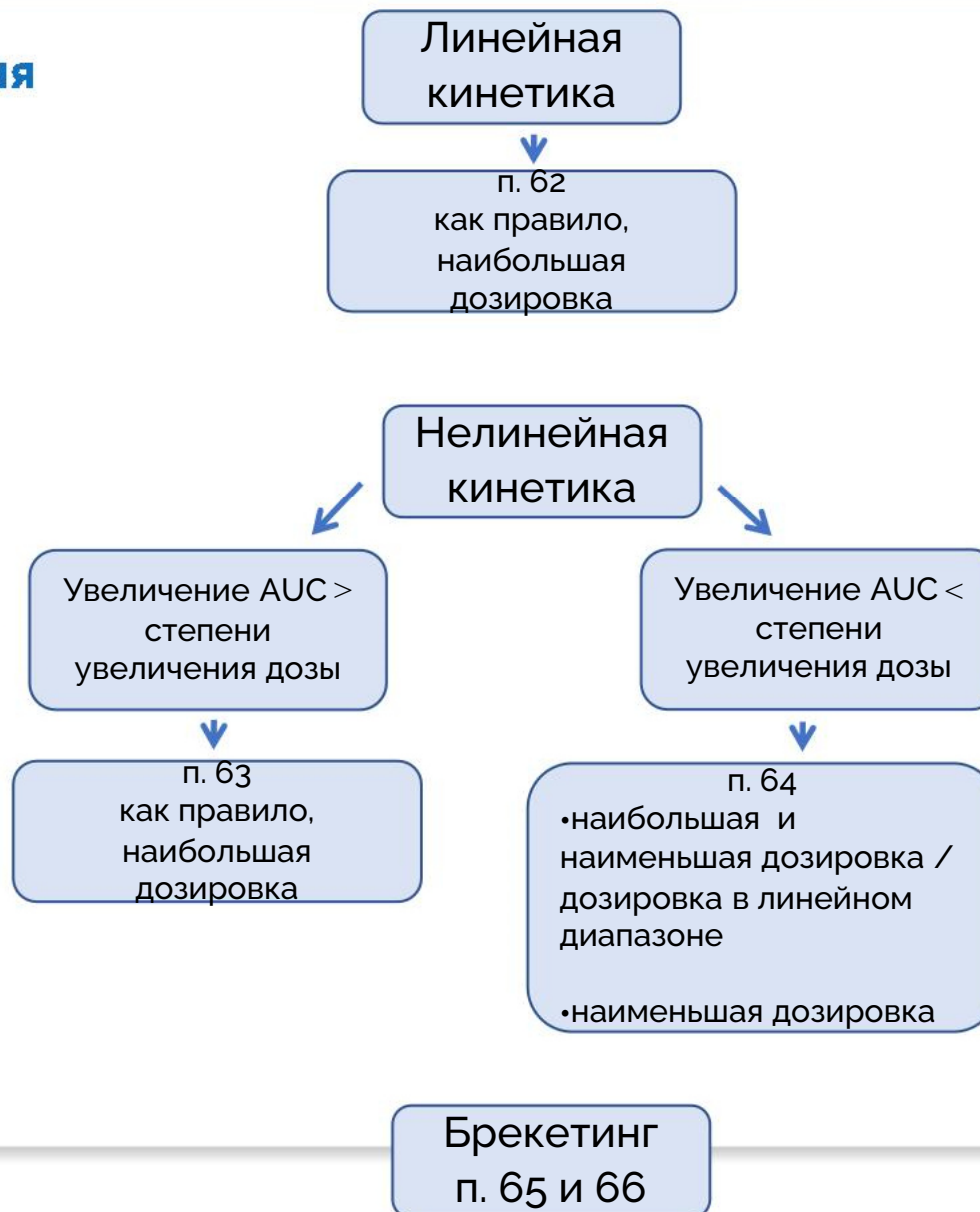
Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ)

7. Исследуемые дозировки

58. Если регистрации подлежат несколько дозировок, то в зависимости от пропорциональности состава между различными дозировками и другими свойствами лекарственного препарата, исследование биоэквивалентности достаточно провести в отношении одной или двух дозировок. Выбор дозировки (дозировок) зависит от линейности фармакокинетики действующего вещества.

59. Если фармакокинетика нелинейна (увеличение AUC непропорционально принимаемой дозе), пригодность различных дозировок для определения потенциальных различий между сравниваемыми лекарственными препаратами может отличаться. Линейность фармакокинетики признается в том случае, если разница между скорректированными по дозе средними AUC для исследуемой дозировки (дозировки, использованной в исследовании биоэквивалентности) и дозировки (дозировок), в отношении которой(ых) проведение исследования биоэквивалентности не планируется, не превышает 25 процентов. Для оценки линейности заявитель должен изучить и критически оценить всю доступную научную литературу на предмет пропорциональности дозы. Линейность констатируется, если различия между скорректированными по дозе AUC находятся в пределах ± 25 процентов.

Если биоэквивалентность для дозировок, обладающей наибольшей чувствительностью в отношении установления различий между сравниваемыми лекарственными препаратами, подтверждена, то в проведении исследований биоэквивалентности *in vivo* с другими дозировками нет необходимости.

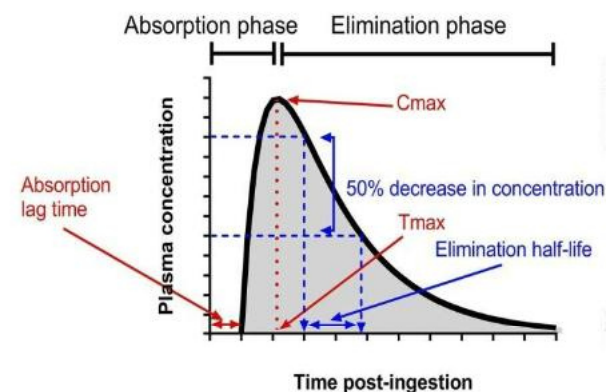




В большинстве протоколов отсутствует обоснование точек времени взятия образцов крови

Выбор временных точек должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой:

- не менее 3 — для фазы первоначального возрастания концентрации
- не менее 5 — для фазы ее снижения
 - 3 точки должны быть вокруг предполагаемой C_{max}
- общее число точек: по меньшей мере, 12–14, но по факту требуется большее число, для более точного построения AUC и вычисления остаточной площади



Количество отобранных образцов должно быть достаточным, чтобы обеспечить надежную оценку длительности экспозиции. Это достигается, когда AUC_{0-t} перекрывает не менее 80 % от $AUC_{0-\infty}$

Как правило достаточно 3- $4 \times T_{1/2}$

Ошибка:

~~При достаточной длительности наблюдения, когда $AUC_t > 80\% AUC_{\infty}$, для оценки полноты всасывания исследуемого лекарственного средства следует использовать значения AUC_t , а при условии, что $AUC_t < 80\% AUC_{\infty}$, - значения AUC_{∞} .~~



Ошибки при определении CV_{intra} :

- в качестве обоснования приводится вариабельность из отличных по дизайну исследований (многократное дозирование, исследования в группе пациентов, исследования совместного применения нескольких лекарственных средств);
- необоснованное завышение количества добровольцев;
- отсутствует подробный расчет размера выборки.

Определение CV_{intra} :

- в пилотных исследованиях;
- по данным литературы*;
- после первого этапа исследования БЭ с адаптивным (двухэтапным) дизайном .

**Установление CV_{intra} по данным литературы не должно ограничиваться одним исследованием с минимальным CV_{intra} . Необходимо ориентироваться на максимальные значения, в пределах разумного, и анализировать результаты нескольких исследований.*



До запроса

Протокол не содержал подробного обоснование размера выборки
(с выкладкой из статистической программы)

Количество добровольцев:	В исследовании будут участвовать 120 здоровых добровольцев. Из них <u>88</u> добровольцев будут рандомизированы.
---------------------------------	--

После запроса

Количество добровольцев:	В исследовании будут участвовать до 55 здоровых добровольцев. Из них <u>40</u> добровольцев будут рандомизированы.
---------------------------------	--

Необоснованное значительное увеличение численности добровольцев



Значение CV_{intra} в протоколе

Предполагается широкая межиндивидуальная вариабельность (60%) параметров фармакокинетики (ФК) антиретровирусных (АРВ) препаратов, в частности как показали предыдущие исследования [2, 4, 21].

Plasma and Intracellular Pharmacokinetics of Darunavir/ Ritonavir Once Daily and Raltegravir Once and Twice Daily in HIV-Infected Individuals

Akil Jackson, MBBS[†], Victoria Watson, MSc^{†,‡}, David Back, PhD[†], Saye Khoo, PhD[†], Neill Liptrott, PhD^{†,‡}, Deidre Egan, BSc^{†,‡}, Keerti Gedela, MBBS[†], Chris Higgs, BSc[†], Riaz Abbas, MSc[§], Brian Gazzard, MD[‡], and Marta Boffito, PhD^{*}

^{*}St. Stephen's Centre, Chelsea and Westminster Hospital, London, United Kingdom

[†]Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

[‡]NIHR Biomedical Research Centre, Royal Liverpool Hospital Trust, Liverpool, United Kingdom

[§]Janssen-Cilag Ltd, High Wycombe, United Kingdom

Abstract

Objectives—To investigate the pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and raltegravir, in HIV-infected subjects, in both plasma and at the intracellular (IC) site of action.

Methods—HIV-infected patients on antiretroviral therapy received raltegravir 400 mg twice daily for 21 days (period 1); darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily was added for 14 days (period 2), and patients were randomized to continue raltegravir twice daily (group 1) or to switch to 800 mg once daily (group 2), then they all stopped raltegravir intake and continued darunavir/ritonavir once daily for 14 days (period 3). Drug concentrations in plasma and cells (peripheral blood mononuclear cell) were measured, and differences in geometric mean ratios (GMR) and 90% confidence intervals (CI) between period 2 versus period 3 and period 2 versus period 1 were assessed.

Therapeutic drug monitoring and drug–drug interactions involving antiretroviral drugs

Marta Boffito^{1,2*}, Edward Acosta³, David Burger⁴, Courtney V Fletcher³, Charles Flexner⁵, Rodolphe Garoffo¹, Giorgio Gatti¹, Michael Kurowski¹, Carlo Federico Perno¹, Gilles Peytavin^{1,2}, Mario Regazzi^{1,2} and David Back¹

Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects

Dario Cattaneo^{1,†}, Cristina Gervasoni^{2,†}, Paola Meraviglia³, Simona Landonio⁴, Serena Fucile¹, Valeria Cozzi¹, Sara Baldelli¹, Michela Pellegrini², Massimo Galli² and Emilio Clementi^{1,5}

¹Unit of Clinical Pharmacology, Luigi Sacco University Hospital, Università di Milano, Milan, Italy; ²IIIrd Division of Infectious Diseases, Luigi Sacco University Hospital, Università di Milano, Milan, Italy; ³IInd Division of Infectious Diseases, Luigi Sacco University Hospital, Università di Milano, Milan, Italy; ⁴Ist Division of Infectious Diseases, Luigi Sacco University Hospital, Università di Milano, Milan, Italy; ⁵E. Medea Scientific Institute, Bosisio Parini, Lecco, Italy

*Corresponding author. Tel: +39-02-503-19686; Fax +39-02-503-19646; E-mail: cattaneo.dario@sacco.it
†Both authors contributed equally to this work.

Received 23 August 2011; returned 10 October 2011; revised 24 October 2011; accepted 1 November 2011

Objectives: Limited studies in healthy volunteers and in HIV-1-infected patients have shown that raltegravir pharmacokinetics are characterized by high inter-patient variability. Only scanty data are, however, available on intra-patient raltegravir variability. The present study was designed to evaluate in parallel the inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected patients during routine therapeutic drug monitoring (TDM).

Methods: Fifteen HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy containing 400 mg of raltegravir twice daily were included in the study. Pharmacokinetic evaluations were performed during two consecutive visits. Only patients given raltegravir for at least 1 month and with no changes in antiretroviral and concomitant therapy between the two pharmacokinetic evaluations were considered. Raltegravir plasma concentrations were determined by a validated HPLC method. Blood samples were collected at 0, 1, 2, 3 and 4 h after the morning drug dose. Raltegravir AUC₀₋₁₂ was estimated using a recently developed algorithm.

Представленные ссылки или не содержат информацию о вариабельности, или содержат информацию по исследованиям с иным дизайном (способ приема, популяция пациентов)



Обоснование отмывочного периода

ОТМЫВОЧНЫЙ ПЕРИОД между двумя приемами препарата составляет 14 дней.

В соответствии с Решением EAЭС от 3 ноября 2016 года N 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» отмывочный период между периодами применения препарата должен составлять не менее 5 периодов полуисчезновения острого фармакологического эффекта. Продолжительность измерения острого фармакологического эффекта должна составлять не менее 3 периодов полуисчезновения острого фармакологического эффекта. Период полувыведения римантадина составляет 36 часов. Таким образом 5 периодов полувыведения составит 180 часов, что входит по продолжительности в отмывочный период 14 дней.

Несоответствие обоснования типу исследования:
вместо обоснования для исследования ФК исследования представлено
обоснование для ФД исследования



12.3 Критерии исключения

- ✓ отказ добровольца от участия в исследовании;
- ✓ медицинские показания, возникшие в ходе исследования:

- артериальная гипертензия (АД выше 130/90 мм. рт. ст.) или артериальная гипотензия (АД менее 90/70 мм. рт. ст.);
- брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин) или тахикардия (ЧСС в покое выше 80 уд/мин);
- повышенная активность АлАТ, АсАТ, креатинина, щелочной фосфатазы в биохимическом анализе крови либо другие клинически значимые изменения в биохимическом анализе крови;
- возникновение беременности у партнерш добровольцев мужского пола;

Нет определения клинической значимости

Возможно исключение избыточного числа добровольцев



План рандомизации

Доброволец №	Препарат в серии	
	Этап 1	Этап 2
1	T	R
2	T	R
3	R	T
4	R	T
5	T	R
6	T	R
7	R	T
8	R	T
9	T	R
10	T	R
11	R	T
12	R	T
13	T	R
14	T	R
15	R	T
16	R	T
17	T	R
18	R	T
19	T	R
20	R	T
21	T	R
22	R	T
23	T	R
24	R	T
25	T	R
26	T	R
27	R	T
28	R	T
29	T	R
30	T	R

В группе TR – 16 человек

В группе RT – 14 человек

План рандомизации не сбалансирован



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec – EAES

Отчет об исследовании биоэквивалентности





- Валидация бионалитической методики
- Проведение исследования
- Анализ исследуемых биологических образцов
- Статистическая оценка полученных результатов
- Подготовка отчета



Решение №79 (Правила надлежащей клинической практики)

Приложение N 1 Требования к структуре и содержанию отчета

Приложение N 2 Форма синопсиса

Приложение N 3 Форма страницы подписи главного исследователя или исследователя координатора

Приложение N 4 Формы плана и дизайна клинического исследования

Приложение N 5 Форма представления распределения пациентов

Приложение N 6 Форма представления перечня пациентов, досрочно прекративших прием препарата

Приложение N 7 Форма перечня пациентов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности

Приложение N 8 Форма учета числа пациентов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности

Приложение N 9 Требования к разделу 11.4.2 «Статистические (аналитические) вопросы» отчета о клиническом исследовании и приложения 16.1.9 к отчету о клиническом исследовании.

Приложение № 10 перечень поправок к разделам клинического исследования, которые рассматриваются как существенные

Приложение № 11 Порядок представления информации по безопасности в ходе клинических исследований.



Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ) Приложение N 7

I. Отчет о проведении исследования биоэквивалентности

1. При составлении отчета о проведении исследования биоэквивалентности (далее в настоящем разделе - отчет) следует учитывать требования [Правил](#) надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией в части подготовки отчета о проведении клинического исследования. Все страницы отчета должны содержать идентификационный код и иметь сквозную нумерацию.

2. Отчет включает в себя следующие элементы:

1) титульная страница, на которой приводятся:

полное название исследования, отражающее тип исследования, наименования сравниваемых лекарственных препаратов (с указанием лекарственной формы и дозировки), а также условия приема сравниваемых лекарственных препаратов (например, натощак или на фоне приема пищи);

идентификационный код исследования;

наименование исследовательского центра и (или) контрактной исследовательской организации, ответственной за проведение исследования биоэквивалентности (с указанием фактического адреса);

сведения о спонсоре исследования биоэквивалентности (с указанием его юридического адреса);

Ф.И.О., должность главного исследователя или исследователей-координаторов (при наличии) (с указанием места работы и контактных телефонов);

сведения о представителе спонсора (в том числе контактные данные);

дата подписания отчета (необходимо указать также названия и даты всех более ранних отчетов в рамках данного исследования при наличии);

указание на выполнение исследований в соответствии с требованиями [Правил](#) надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией;

2) страница подписей, на которой приводятся:

название исследования (согласно [абзацу второму подпункта 1](#) настоящего пункта);

указание на проведение исследования в соответствии со стандартными операционными процедурами исследовательского центра, проводившего исследования;

должности по основному месту работы, подписи (с указанием даты), Ф.И.О. лиц, ответственных за клиническую и биоаналитическую части исследования;

3) синопсис (краткое описание исследования), в котором приводятся:

а) общая информация об исследовании:

название исследования;

код исследования;

Ф.И.О., должность главного исследователя или исследователей-координаторов (при наличии);

Ф.И.О., должность соисследователя;

места проведения исследования: наименование, адреса и телефоны организаций, проводящих клиническую, аналитическую и статистическую части исследования;

наименование и адрес клинико-диагностической лаборатории;

даты проведения (начала и окончания) клинической, биоаналитической и статистической частей исследования;

цель исследования;

дизайн исследования (с указанием дат начала и окончания отмывочных периодов);

субъекты исследования: общее количество подвергшихся скринингу и количество включенных субъектов, количество субъектов, выбывших из исследования, количество субъектов, полностью выполнивших протокол исследования и включенных в статистический анализ, пол, возрастной диапазон, этническая принадлежность;

б) информация о сравниваемых лекарственных препаратах:

характеристика исследуемого лекарственного препарата: торговое наименование (если применимо), международное непатентованное наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя);

обоснование выбора исследуемого лекарственного препарата в соответствии с [подразделом 2 раздела III](#) Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (далее - Правила);

характеристика референтного лекарственного препарата: торговое наименование, международное непатентованное наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя);

обоснование выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с [подразделом 2 раздела III](#) Правил;

**Комплектность отчета, но не структура /порядок расположения!
По структуре см. Решение № 79 (GCP)**



Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ) Приложение N 7

в) способ применения лекарственных препаратов: доза, режим приема, объем жидкости для приема, отмывочный период между периодами исследования;

г) периоды приема лекарственных препаратов: даты и время начала и окончания каждого периода;

д) временные точки отбора образцов биоматериала (крови, мочи, слюны и т.д.);

е) описание биоаналитической методики:

краткое описание методики выполнения анализов;

разновидность биологического материала;

нижний предел количественного определения;

линейный диапазон;

параметры для количественной оценки результатов;

ж) описание фармакокинетических и (или) фармакодинамических критериев оценки (при указании обозначений фармакокинетических параметров следует руководствоваться [приложением N 8](#) к Правилам);

з) информация о статистическом анализе:

анализ фармакокинетических показателей;

критерии биоэквивалентности;

безопасность;

и) результаты в виде краткого описания в форме таблиц с рассчитанными фармакокинетическими параметрами для исследуемого и референтного лекарственных препаратов (представляются данные дисперсионного анализа (ANOVA) для AUC и C_{max} (отношение средних геометрических, их 90% доверительный интервал, коэффициенты внутрисубъективной вариабельности) и усредненный фармакокинетический профиль для исследуемого и референтного лекарственных препаратов в линейном и лог-линейном преобразовании, другие статистические данные, если применимо);

к) информация об обсуждении и выводах;

л) содержание отчета (со сквозной нумерацией страниц);

м) перечень сокращений и используемых понятий;

н) информация о соблюдении этических аспектов проведения исследования:

состав независимого этического комитета;

разрешительные документы (информация из протокола заседания независимого этического комитета);

7) информация об исследователях и административной структуре исследования (представляется полная информация об исследователях (curriculum vitae) и месте проведения исследований (с указанием адреса и номера телефона);

7) информация об исследователях и административной структуре исследования (представляется полная информация об исследователях (curriculum vitae) и месте проведения исследований (с указанием адреса и номера телефона);

8) описание клинической части исследования:

а) титульная страница, на которой приводится:

название исследования (согласно [абзацу второму подпункта 1](#) настоящего пункта);

даты начала и окончания клинической фазы исследования;

б) цель исследования;

в) введение (информация о лекарственном препарате - описание, химическая (структурная) формула, фармакокинетические и фармакодинамические данные);

г) дизайн исследования;

д) выбор исследуемой популяции:

критерии отбора в исследование: клиническая оценка - анамнез и врачебный осмотр (в форме таблицы с указанием индивидуальных данных), клинические лабораторные тесты (в форме таблицы с указанием индивидуальных результатов), критерии включения, критерии исключения;

критерии прекращения исследования или исключения субъектов из исследования;

метод распределения субъектов по группам исследования;

индивидуальные данные: пол, возраст, вес, рост, индекс массы тела (с указанием индивидуальных значений показателей для всех субъектов исследования и их описательной статистикой);

е) информация о лекарственных препаратах и их приеме:

описание исследуемого и референтного лекарственных препаратов: торговое наименование (если применимо), международное непатентованное наименование, дозировка, лекарственная форма, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, условия хранения, наименование и адрес производителя, принимаемая субъектами доза и путь введения;

подтверждение соблюдения размера промышленной серии исследуемого лекарственного препарата в соответствии с [подразделом 2 раздела III](#) Правил и требованиями к валидации процесса производства, указанными в [Правилах](#) надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией;

полный качественный и количественный состав исследуемого лекарственного препарата, а также состав референтного лекарственного препарата;

сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов (могут быть представлены спонсором в виде отдельных документов);

идентификация лекарственных препаратов (маркировка и поставка исследуемых лекарственных препаратов в исследовательский центр, сопроводительные документы и сопроводительная информация) с учетом [подраздела 2 раздела III](#) Правил;

Комплектность отчета, но не структура / порядок расположения!

По структуре см. Решение № 79 (GCP)



Решение №85 (Правила проведения исследований БЭ)

Приложение №7

ж) информация о применении лекарственного препарата:

выбор дозировки лекарственного препарата в исследовании;

выбор и прием дозы лекарственного препарата для каждого субъекта (дата, время, количество воды, пища, ограничения, физическая активность);

предшествующая и сопутствующая терапия;

рандомизация;

отмывочный период;

таблицы, содержащие индивидуальные данные и график приема лекарственных препаратов для всех субъектов исследования;

з) оценка безопасности (перечисление проведенных необходимых лабораторных и инструментальных методов исследований в соответствии с требованиями [Правил](#) подлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, тест на беременность);

и) нежелательные явления и процедуры оказания медицинской помощи: детализированное описание всех случаев возникновения нежелательных явлений, классификация, причинно-следственная связь с приемом лекарственных препаратов, дата и время регистрации, длительность, принятые меры, использование сопутствующих лекарственных препаратов, влияние на проведение исследования и т.п.;

к) отклонения от протокола (если таковые были) и их влияние на клинические и фармакокинетические результаты;

л) порядок и график отбора образцов (в форме таблиц с указанием планируемого и реального времени отбора образцов для всех субъектов исследования);

м) сбор, приготовление, хранение и транспортировка образцов биологического материала;

н) биоаналитический отчет и отчет о валидации биоаналитической методики. При составлении данных отчетов следует выполнять требования [приложения N 6](#) к Правилам);

о) статистический отчет:

титовая страница (с указанием названия исследования (согласно [абзацу второму подпункта 1](#) настоящего пункта), наименование и адрес организации, проводящей статистическую часть исследования; даты начала и окончания статистической части исследования);

введение (информация о лекарственном препарате: описание, химическая (структурная) формула, фармакокинетика, фармакодинамика);

цель и задачи статистической части исследования (кратко);

описание фармакокинетического анализа, идентификация используемых статистических программ;

построение фармакокинетической кривой;

фармакокинетическое уравнение и его анализ, используемые программы расчета;

определение базовых фармакокинетических параметров ($AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} и t_{max}) и методология их расчетов;

проверка гипотезы биоэквивалентности;

описание процедуры статистической обработки данных, проверка нулевой и альтернативной гипотез;

результаты оценки биоэквивалентности и их интерпретация для референтного и исследуемого лекарственных препаратов с расчетом C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ (в форме таблицы);

статистический анализ показателей эквивалентности лекарственного препарата, идентификация используемых статистических программ;

таблицы, содержащие результаты дисперсионного анализа показателей биодоступности C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ и показателей биоэквивалентности исследуемого препарата F^* , f , f , A также дополнительные параметры эквивалентности для отдельных лекарственных форм;

анализ мощности исследования (с представлением результатов по данным C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ в форме таблицы);

выводы и заключение;

список литературы;

п) приложения:

индивидуальные и средние фармакокинетические профили, а также суммарные профили референтного и исследуемого лекарственных препаратов в преобразованных координатах;

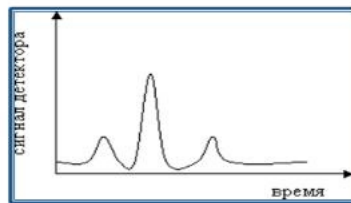
индивидуальные и средние фармакокинетические профили, а также суммарные профили референтного и исследуемого лекарственных препаратов в логарифмических координатах;

таблицы индивидуальных и средних значений концентраций, фармакокинетических параметров и дисперсионного анализа показателей фармакокинетики референтного и исследуемого лекарственных препаратов.

3. Отчет должен быть представлен на бумажном и электронном носителе. Любая информация должна быть доступна по запросу. Индивидуальные значения концентраций референтного и исследуемого лекарственных препаратов в биологических жидкостях, а также полученные фармакокинетические показатели по всем этапам исследования представляются в электронном виде в форме таблиц MS Excel или иных, совместимых с данным редактором.

Комплектность отчета, но не структура /порядок расположения!

По структуре см. Решение № 79 (GCP)



хроматограмма
(значение концентрации)

Временная точка	Доброволец 1 период		Доброволец 2 период	
	I	II	I	II
0	0	0	0	0
1	52	198	316	302
2	259	414	403	413
3	368	527	469	480
4	583	496	535	665
5	589	486	584	705
6	527	483	634	731

аналитический отчет
(таблицы с концентрациями)

Ранж. № пациента	Период	Время, т					
		0	1	2	3	4	4,5
1	T	<11,00	52	259	368	583	589
2	T	<11,00	316	403	469	535	584
3	T	<11,00	145	335	232	427	434
4	T	<11,00	228	530	705	790	742
5	T	<11,00	1365	1266	1170	1154	1153
6	T	<11,00	598	772	790	865	890
7	T	<11,00	367	486	543	512	533

итоговый отчет

Ранж. № пациента	Период	Время, т					
		0	1	2	3	4	4,5
1	T	<11,00	52	259	368	583	589
2	T	<11,00	316	403	469	535	584
3	T	<11,00	145	335	232	427	434
4	T	<11,00	228	530	705	790	742
5	T	<11,00	1365	1266	1170	1154	1153
6	T	<11,00	598	772	790	865	890
7	T	<11,00	367	486	543	512	533

фармакокинетический/
статистический отчет

Отчет необходимо детализировать настолько, чтобы ФК и статистический анализы можно было воспроизвести, то есть включить точное время отбора образцов после приема ЛП, концентрации анализируемых веществ, значения ФК параметров каждого субъекта в каждом периоде исследования и схему рандомизации.



ПАРАМЕТР	КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ
Селективность	<ul style="list-style-type: none">• Не менее 6 различных источников холостых образцов• Сигнал по НПКО не превышает 20% для анализируемого вещества и 5% – для ВС
Эффект переноса	<ul style="list-style-type: none">• Перенос в холостой образец после стандартного раствора с высокой концентрацией не превышает 20% НПКО и 5% – для ВС
НПКО	<ul style="list-style-type: none">• Сигнал вещества из образца с НПКО не менее чем в 5 раз превосходит величину сигнала холостого образца• НПКО методики должен быть $\leq 5\%$ от C_{\max}
Градуировочная кривая	<ul style="list-style-type: none">• Анализ не менее 6 концентраций градуировочных растворов• Не менее 3 кривых• Концентрации градуировочных стандартов в пределах $\pm 15\%$ от номинальных значений, для НПКО $\pm 20\%$ (этому критерию должны соответствовать не менее 75% градуировочных стандартов)
Правильность и прецизионность (внутри цикла)	<ul style="list-style-type: none">• Анализ не менее 5 образцов одной концентрации для не менее чем 4 различных концентраций, входящих в диапазон применения методики (НПКО, 3 * НПКО (нижний уровень), ~ (верхний уровень)) 30-50% от ВПКО (средний уровень) не менее 75% от ВПКО• $\pm 15\%$ от номинальных значений / CV, для НПКО – $\pm 20\%$
Правильность и прецизионность (между циклами)	<ul style="list-style-type: none">• 4 уровня концентраций образцов для КК• По меньшей мере, 3 цикла• По меньшей мере, 2 разных дня• $\pm 15\%$ от номинальных значений / CV, для НПКО – $\pm 20\%$



ПАРАМЕТР	КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ
Разбавление	<ul style="list-style-type: none">• На концентрации выше верхней границы определяемых концентраций• Не менее 5 определений на каждое разбавление• Правильность и прецизионность в пределах $\pm 15\%$
Матричный эффект	<ul style="list-style-type: none">• Не менее 6 серий холостых образцов от разных субъектов• На нижнем и верхнем уровне концентраций образцов для КК• Матричный фактор, нормализованный по ВС, в пределах $\pm 15\%$
Стабильность	<ul style="list-style-type: none">• Нижние и верхние образцы для КК• Правильность в пределах $\pm 15\%$ <p>Виды стабильности:</p> <ul style="list-style-type: none">- стабильность исходного и рабочих растворов стандартного вещества и ВС- стабильность замороженного и размороженного биологического образца, содержащего анализируемое вещество (3 цикла «замораживания – размораживания»)- краткосрочная стабильность анализируемого вещества в биологическом образце при комнатной температуре или температуре условий пробоподготовки- естественное хранение биологического образца, содержащего анализируемое вещество (в замороженном виде)- если применимо:<ul style="list-style-type: none">а) стабильность образца после пробоподготовки при комнатной температуре или в условиях хранения, которые будут использоваться во время анализаб) стабильность подвергшихся пробоподготовке образцов в устройстве для автоматического ввода пробы при температуре инжектора или автодозатора



Решение № 85 Правила проведения исследований БЭ Приложение № 6

Минимальные требования к содержанию отчета о валидации:

- а) резюме валидации;
- б) описание использованной аналитической методики и, если применимо, ее источник (ссылки на источники литературы для разработки методики и (или) модификация методики);
- в) описание методики количественного определения (анализируемое вещество, ВС, пробоподготовка, анализ);
- г) стандартные образцы (происхождение, номер серии, сертификат анализа, стабильность и условия хранения);
- д) градуировочные растворы (стандарты) и образцы для КК (разновидность биологического образца, антикоагулянт (если применимо), приготовление градуировочных растворов с указанием дат и условий хранения);
- е) критерии приемлемости цикла;
- ж) результаты анализа:
 - таблица с перечислением всех выполненных аналитических циклов с указанием дат и приемлемости или неприемлемости цикла с описанием причин неприемлемости цикла;
 - таблица с перечислением результатов градуировки всех приемлемых аналитических циклов, включая аналитический диапазон, функцию отклика, экспериментально рассчитанные концентрации и значения правильности;
 - таблица результатов анализа образцов для КК всех приемлемых аналитических циклов (прецизионность и правильность внутри цикла и между циклами), необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости;
 - данные о стабильности исходных и рабочих растворов, образцов для КК, охватывающие использованные условия хранения;
 - данные о селективности, НПКО, эффекте переноса, эффекте матрицы (если применимо) и линейности;
- з) непредвиденные результаты, полученные в ходе валидации с полным обоснованием принятых мер;
- и) отклонения от методики и (или) СОП (описание отклонений, влияние их на результаты исследования, дополнительные данные).

В отчете о валидации необходимо указать результаты всех отдельных измерений, проведенных для градуировочных растворов (стандартов) и образцов для КК.



ПАРАМЕТР	КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ
Градуировочная кривая	<ul style="list-style-type: none">• Концентрации градуировочных растворов в пределах ± 15 от номинальных значений (для НПКО в пределах ± 20 %)• Этому критерию должны соответствовать не менее 75 % градуировочных растворов, как минимум для 6 различных концентраций
Правильность и прецизионность	<p>Правильность образцов для КК:</p> <ul style="list-style-type: none">• В пределах ± 15 % от номинальных значений• Этому критерию должны соответствовать не менее 67 % образцов для КК и не менее 50% образцов для каждой концентрации <p>Средние значения правильности и прецизионности (всех принятых циклов):</p> <ul style="list-style-type: none">• Для каждой концентрации образцов для КК• В пределах ± 15 % от номинальных значений / CV
Повторный анализ активных испытанных образцов (Incurred Sample Reanalysis, ISR)	<p>В зависимости от количества образцов:</p> <ul style="list-style-type: none">≤ 1000 → повторный анализ 10 % испытываемых образцов,> 1000 → повторный анализ 5 % испытываемых образцов. <p>Следует использовать образцы, соответствующие Ст_{max} и фазе элиминации.</p> <p>Относительная погрешность:</p> <ul style="list-style-type: none">• ≤ 20 % в не менее чем 67 % случаев



Решение № 85 Правила проведения исследований БЭ Приложение № 6

Минимальные требования к содержанию аналитического отчета о проведенном исследовании:

- а) стандартные образцы (происхождение, номер серии, сертификат анализа, стабильность и условия хранения);
- б) градуировочные растворы (стандарты) и образцы для КК (условия хранения);
- в) критерии приемлемости цикла (краткое описание, ссылка на соответствующий протокол или СОП);
- г) описание количественного определения (краткое описание);
- д) схема движения образцов (даты приема и содержание, состояние образцов при приеме, место и условия хранения (если применимо));
- е) результаты анализа испытуемых образцов:
состав аналитического цикла:
 - таблица с перечислением всех аналитических циклов и исследуемых образцов с указанием дат и результатов;
 - таблица с перечислением результатов градуировки всех приемлемых аналитических циклов;
 - таблица с перечислением результатов анализа образцов для КК всех приемлемых аналитических циклов;
 - необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости;
 - забракованные аналитические циклы (идентификационные данные, дата анализа, причины брака);
- ж) отклонения от методики и (или) СОП (описание отклонений, влияние на результат исследования, дополнительные данные);
- з) повторный анализ, за исключением повторного анализа по таким аналитическим причинам, как забракованный цикл (таблица идентификации образцов, причины повторного анализа, первичные значения и значения, полученные при повторном анализе).

Результаты повторного анализа активных испытанных образцов допускается представить в отчете о валидации или в аналитическом отчете в отдельном приложении.

К аналитическому отчету об исследовании биоэквивалентности необходимо приложить хроматограммы из полных аналитических циклов, так чтобы они включали не менее 20% субъектов, а также соответствующие образцы для КК и градуировочные растворы (стандарты).

В аналитическом отчете прочих исследований необходимо представить репрезентативные хроматограммы. Дополнительные хроматограммы должны быть доступны по запросу.



Репрезентативные хроматограммы



Представление хроматограмм:

- легенда с сокращениями и условными обозначениями,
- указание измеренной концентрации (площади пика)

Расшифровка кодирования подписей репрезентативных хроматограмм

В оглавлении каждой хроматограммы в разделе «Sample name» (Рис. 1), указана слная информация об анализируемом образце в виде буквенно-цифрового кодирования по аблону: "VOL xx_y_zz", где:

- "VOL" – от английского Volunteer (доброволец)
- "xx" – двузначный рандомизационный номер добровольца, присвоенный в клиническом центре.
- "y" – номер этапа (периода) исследования от 1 до 4
- "zz" – двузначный номер обозначения точки забора крови от 01 до 17

исунок 1. Пример подписи хроматограммы.

<Sample Information>

Sample Name : Trial
Sample ID : VOL 01_1 01
Data Filename : VOL 01_1 01_026.lcd
Method Filename : Calculations f.lcm
Batch Filename : Repr data batch.lcb
Vial # : 1-1
Injection Volume : 10 uL
Date Acquired :

Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator

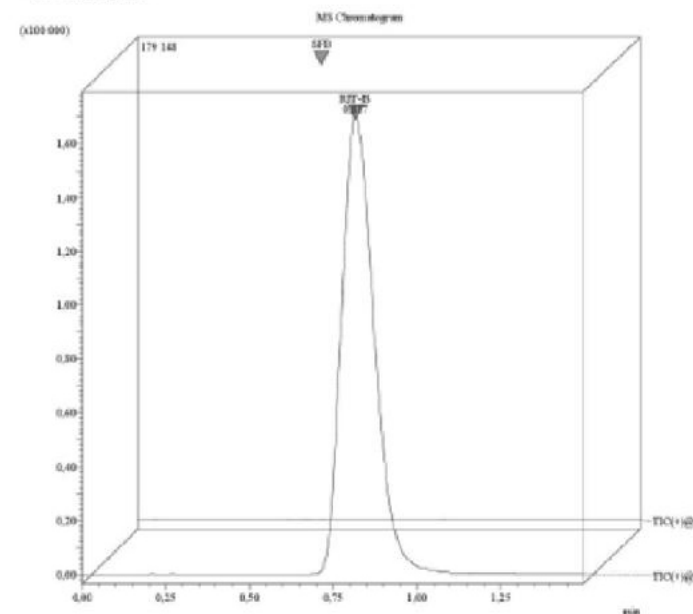
<Chromatogram>

<Sample Information>

Sample Name : Trial
Sample ID : VOL 01_1 01
Data Filename : VOL 01_1 01_026.lcd
Method Filename : Calculations f.lcm
Batch Filename : Repr data batch.lcb
Vial # : 1-1
Injection Volume : 10 uL
Date Acquired :

Sample Type : Unknown
Acquired by : System Administrator

<Chromatogram>



ID#	Name	min	Ret. Time	Area	Height	Conc.
1	0.771	0.771	0.771	1153821	169668	N.D.(Peak)
Total				0	0	0

ID#	Name	min	Ret. Time	Area	Height	Conc.
2	0.771	0.771	0.771	1153821	169668	27.000
Total				1153821	169668	

Хроматограммы из полных аналитических циклов (все хроматограммы и другие первичные данные не менее чем от 20% субъектов с соответствующими образцами для контроля качества и градуировочными растворами/стандартами циклов, относящихся к указанным субъектам).



- Невозможно перепроверить результаты, представленные в отчете (не прослеживается путь оценки информации для подготовки отчета). Соответствие отчета полученным данным не контролируется
- Представлены недостоверные данные
- Не представлены сведения, подтверждающие, что добровольцы включены в исследование по протоколу (без отклонений в результатах лабораторно-инструментальных исследований, осмотра, анамнеза и т.п).
- При наличии отклонений — отсутствует обоснование того, являются ли эти отклонения фармакокинетически не значимыми
- Результаты фармакокинетического и статистического анализа представлены с ошибками и не полностью:
 - значения концентраций не соответствуют результатам из таблиц «концентрация-время»
 - отсутствуют таблицы с логарифмически преобразованными фармакокинетическими параметрами/результатами дисперсионного анализа
 - не рассчитан CV_{intra} , не представлены значения точечной оценки
 - недостаточно полно статистически описаны полученные результаты (отсутствуют значения коэффициента вариации данных, описательная статистика)
 - оцененные фармакокинетические параметры не соответствуют тексту протокола/отчета
- Отсутствует отчет по валидации/аналитический отчет, или он неполный
- Не выдержаны требования к валидации или аналитическому циклу
- Отчеты не подписаны главным исследователем или исследователями-аналитиками
- Не предоставлено достаточное количество демонстрационных хроматограмм
- Оформление валидационного и аналитического отчета не позволяет должным образом оценить представленные хроматограммы (принадлежность к изучаемым препаратам, периодам, добровольцам, аналитическим сериям).



Даты проведения клинической части

Даты получения препаратов добровольцами

Период I: 29.02.2020

Период II: 07.03.2020

Период III: 14.03.2020

Период IV: 21.03.2020

Даты проведения валидации

7.1 Валидационный график

Дата	Номер серии
<u>06.06.2020</u>	V1
02.08.2020-03.08.2020	V2
03.08.2020	V3
03.08.2020-04.08.2020	V4

Образцы добровольцев хранились более 200 дней при отсутствии данных по долгосрочной стабильности!

Даты проведения анализа образцов

№ аналитической серии	Дата приготовления	Дата анализа
1	03.08.20	04.08.20
23	18.09.20	<u>18.09.20-19.09.20</u>



Маркировка образца:

Пробирки (вакутайнеры) для отбора проб крови и пробирки типа «эппендорф» для плазмы крови предварительно маркировали с помощью этикеток. Маркировка содержала следующую информацию:

Л*
6**
<u>Т/Р***</u>
2 ч****

- *- буквы, обозначающая исследуемый препарат
- ** - номер добровольца участвующего в исследовании
- *** - тест или референс препарат
- **** - время отбора пробы крови

Нарушение требования к
заслеплению
аналитической
лаборатории

Оценка эффектов межгрупповых факторов

Источник вариации	SS	df	MS	F-статистика	Значимость (p)	Гипотеза об отсутствии влияния фактора на анализируемый параметр
Доброволец	1,580	16	0,099	4,593	0,002	Не принимается
Период	?	0	?	?	?	?
Порядок	0,031	1	0,031	1,445	0,247	принимается
Препарат	0,020	1	0,020	0,943	0,346	принимается
Остатки	0,344	16	0,022			

?



Период полувыведения 16-30 ч
Отбор проб крови – 24 ч

$$T_{1/2} \times 4 = 64-120 \text{ ч}$$

Рандом. № доброво- льца	Препарат	Индивидуальные значения параметров фармакокинетики		Значение остаточной площади $AUC_{(extr)} = (AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}) / AUC_{(0-\infty)}$
		$AUC_{(0-t)}$ нг · ч / мл	$AUC_{(0-\infty)}$ нг · ч / мл	
01	T	7460	12683	41,2%
02	T	11154	18973	41,2%
03	T	9640	19145	49,6%
04	T	12305	21921	43,9%
05	T	17856	26378	32,3%
06	T	17000	29888	43,1%
07	T	9496	16770	43,4%
08	T	9036	14195	36,3%
09	T	10066	15638	35,6%
10	T	9160	14358	36,2%
11	T	6753	8903	24,1%
12	T	9496	16307	41,8%
13	T	10946	16881	35,2%
14	T	14645	20760	29,5%
15	T	12970	23313	44,4%
16	T	7471	11931	37,4%
17	T	9710	24329	60,1%
18	T	11352	19823	42,7%

01	R	7532	12692	40,7%
02	R	10581	13946	24,1%
03	R	8875	14874	40,3%
04	R	11387	20630	44,8%
05	R	17222	31382	45,1%
06	R	13278	23431	43,3%
07	R	8236	14711	44,0%
08	R	8683	13443	35,4%
09	R	9961	16604	40,0%
10	R	7689	13894	44,7%
11	R	7889	10645	25,9%
12	R	10275	21513	52,2%
13	R	9275	18007	48,5%
14	R	13813	20855	33,8%
15	R	12513	23983	47,8%
16	R	8086	11104	27,2%
17	R	8727	16704	47,8%
18	R	11092	18208	39,1%

Среднее значение $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty} \sim 60 \%$
У всех добровольцев значение $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty} < 80 \%$

Ошибки планирования исследования
Недостаточная длительность наблюдения

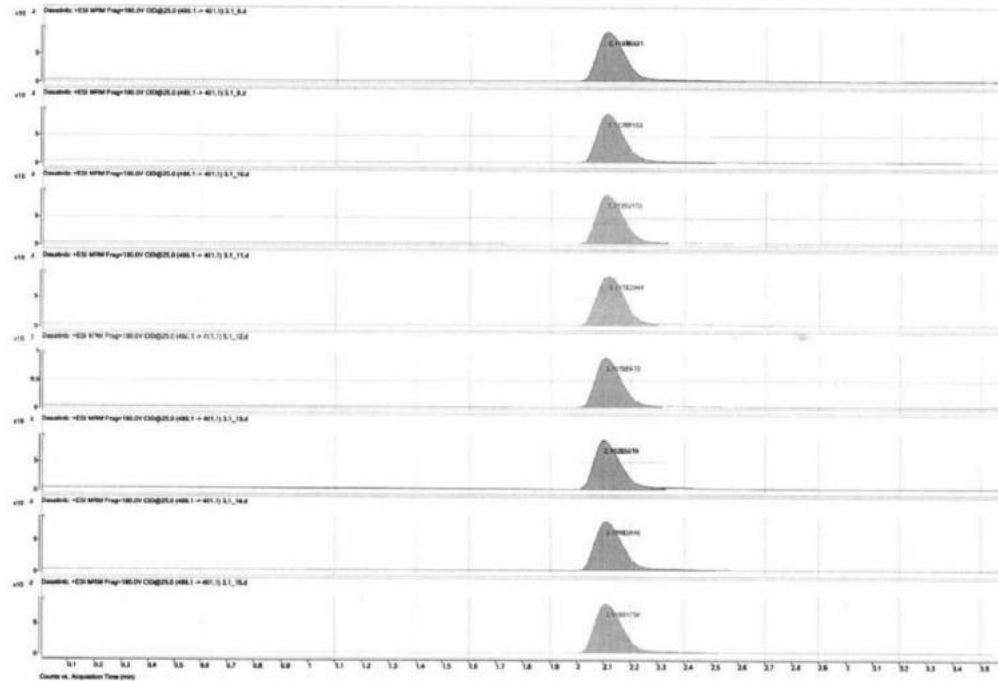
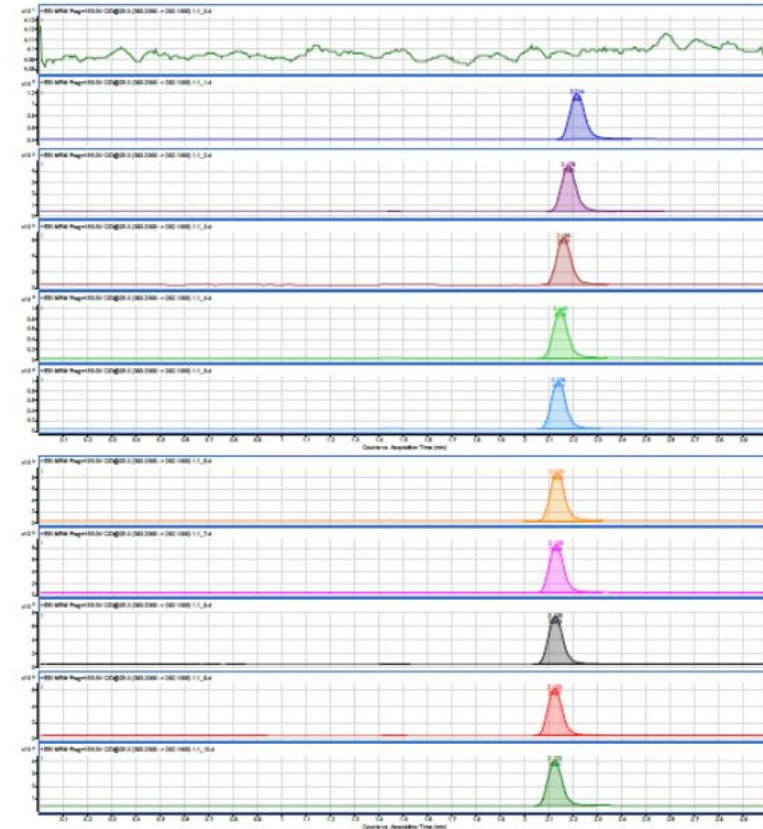


Рис. 14. Хроматограммы добровлец 3, I этап, точки 8-15.



Невозможно определить принадлежность хроматограмм и значения на них



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec – EAES

Возможные дополнительные документы и данные





Сопоставимость препарата, изученного в БЭ, и подаваемого на регистрацию препарата

Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ)

21. Исследуемый лекарственный препарат, подлежащий использованию в исследовании биоэквивалентности, не должен отличаться от лекарственного препарата (по составу, технологии производства, производственному оборудованию), который поступит на фармацевтический рынок Союза, что должно быть рассмотрено и обосновано заявителем.

Решение № 78 (Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения)

Следует представить официальное письмо, подписанное уполномоченным лицом по качеству производителя и подтверждающее, что количественный состав и производство исследуемого препарата идентичны количественному составу и производству лекарственного препарата, заявленного на регистрацию.



Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ) п. 60

- а) одинаковый производственный процесс ЛП с различными дозировками;
- б) совпадение качественного состава ЛП с различными дозировками (данное требование не касается красителей и ароматизаторов);
- в) состав ЛП с различными дозировками должен быть количественно пропорционален: отношения между содержанием ДВ и каждого из ВВ совпадают для всех дозировак (данное требование не касается оболочек ЛП с немедленным высвобождением, оболочек капсул, красителей и ароматизаторов).

Если количественная пропорциональность состава отсутствует, то указанное условие считается выполненным, если в отношении исследуемой дозировки и дозировак, для которых не предполагается проведение исследования биоэвивалентности, соблюдаются условия "i" и "ii" или "i" и "iii":

- i) содержание ДВ не превышает 5 % от массы ядра таблетки/массы содержимого капсулы;
- ii) содержание ВВ ядра таблетки или содержимого капсулы совпадает для всех регистрируемых дозировак, изменяется лишь содержание ДВ;
- iii) содержание наполнителей изменяется в зависимости от содержания ДВ; содержание остальных ВВ ядра или содержимого капсулы для рассматриваемых дозировак остается неизменным;
- г) данные о ТСКР подтверждают отсутствие необходимости в проведении дополнительного исследования биоэвивалентности *in vivo*.

линейность/нелинейность фармакокинетики



Пример описания состава дозировок

Ингредиент	Функция	Дозировка (заявленное содержание)					
		XX мг (размер промышленной серии)		XX мг (размер промышленной серии)		XX мг (размер промышленной серии)	
ЯДРО		Количество в единице	%*	Количество в единице	%*	Количество в единице	%*
ИТОГО			100 %		100 %		100 %
ОБОЛОЧКА							
ИТОГО			100 %		100 %		100 %

**каждый ингредиент, выраженный в массовой доле (%) от массы ядра или оболочки, концентрации — для растворов*

необходимо отметить дозировку, которая относится к биосерии



Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ)

➤ ТСКР как обоснование выбора референтного препарата

в трех различных буферных средах (обычно при рН 1,2; 4,5 и 6,8) и среде, подлежащей использованию в выпускающих испытаниях лекарственного препарата (среда для контроля качества, включаемая в спецификацию (нормативный документ по контролю качества лекарственного препарата))

п.112-113

➤ ТСКР для биоэвивера дополнительных дозировок

Если не указано иное, изучают растворение при различных значениях рН (обычно при рН 1,2; 4,5 и 6,8).

Сопоставимость профилей растворения *in vitro* между дополнительными дозировками и дозировками из серии, использованной в исследовании биоэвивалентности, во всех условиях.

При значениях рН, при которых ни для одной из дозировок не удается достичь полного растворения, условия проведения ТСКР между дозировками могут различаться. Однако для подтверждения того, что это обусловлено свойствами действующего вещества, а не лекарственной формы, необходимо провести сравнение с соответствующей дозировкой Р ЛП.

Заявитель вправе подтвердить сопоставимость профилей для одинаковых доз (например, между двумя таблетками с дозировкой 5 мг и одной таблеткой с дозировкой 10 мг).



Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ) Приложение 5

Достаточно частый отбор проб (не реже чем через каждые 15 минут).
В период максимального изменения профиля растворения – еще чаще
Быстро растворяющиеся препараты, полное растворение которых укладывается в 30 минут – отборы проб каждые 5 или 10 минут.

Оценка сопоставимости профилей растворения - как правило, f_2 (50-100).

Условия применения f_2 :

- минимум 3 точки отбора (не считая нулевой точки);
- одинаковые временные точки для обоих сравниваемых ЛП;
- для каждой точки минимум 12 значений степени высвобождения действующего вещества для обоих ЛП;
- для каждого из составов не более одного случая превышения среднего значения степени высвобождения 85%;
- RSD в первой временной точке – не более 20%, а во всех последующих – не более 10%.

$$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{1 + \frac{\sum_{t=1}^{n-1} [Q_R(t) - Q_T(t)]^2}{n}} \right]$$

При непригодности f_2 при достаточном обосновании возможно использование альтернативных методов (например, расчет фактора различия f_1 , функцию распределения Вейбулла или сравнение степеней высвобождения в разных временных точках (например, по t-критерию Стьюдента)).



Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ) Приложение 7

II. Аналитический отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения

5. Отчет включает в себя следующие элементы:

1) титульная страница, на которой приводятся:

название исследования;

наименование и адрес организации, проводящей аналитическую часть исследования;

даты начала и окончания проведения ТСКР;

2) содержание отчета;

3) страница подписей (с указанием Ф.И.О., должностей по основному месту работы, подписей (с указанием даты) лиц, ответственных за проведение ТСКР);

4) перечень сокращений и используемых понятий;

5) информация о материалах и оборудовании;

6) информация о сравниваемых лекарственных препаратах:

характеристика исследуемого лекарственного препарата: торговое наименование (если применимо), международное непатентованное наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя);

характеристика референтного лекарственного препарата: торговое наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, условия хранения, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя);

7) информация об аналитическом стандартном образце, в которой приводятся наименование, производитель, количественное содержание, номер серии, срок годности (повторного испытания);

8) информация о реактивах и материалах;

9) информация об основном и вспомогательном оборудовании;

10) условия проведения ТСКР:

а) выбор, краткое обоснование условий и описание методики проведения ТСКР;

б) условия проведения ТСКР (тип аппарата, скорость вращения, температура среды, объем среды, временные точки, количество единиц препарата для растворения, помещаемых в сосуд, число единиц лекарственного препарата для каждой временной точки, используемые "синкеры", процедура отбора образцов, процедура восполнения среды растворения);

11) информация о маркировке образцов при проведении исследований;

12) описание аналитической методики (возможна перекрестная ссылка на другие разделы регистрационного досье или фармакопейную методику, тогда нижеперечисленные сведения допускается не приводить):

таблицы, содержащие краткий обзор аналитической методики. В случае использования хроматографических методов приводятся условия хроматографического анализа: подвижная фаза, тип колонки (предколонки), скорость потока, температура колонки, температура автосамплера, объем вводимой пробы), детектор, параметры детектирования, линейный диапазон градуировочной кривой, нижний предел количественного определения, используемые градуировочные образцы (число и концентрация), образцы контроля качества (число и концентрация), способ построения и тип градуировочной зависимости;

приготовление исходного градуировочного раствора;

приготовление исходного раствора для контроля качества;

приготовление сред растворения;

приготовление раствора плацебо;

приготовление рабочих градуировочных растворов;

приготовление рабочих растворов для контроля качества;

13) результаты анализа исследуемых образцов (дата, идентификация аналитических серий (циклов), рандомизация исследуемых образцов, градуировочных образцов и образцов контроля качества в аналитических сериях (циклах), критерии приемлемости аналитических серий (циклов), таблицы, включающие результаты);

14) результаты обработки результатов и идентификации программных средств;

15) краткое описание валидации используемой аналитической методики;



Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ) Приложение 7

16) результаты проведения ТСКР:

сводные таблицы, содержащие результаты высвобождения референтного и исследуемого лекарственных препаратов в каждой временной точке, для каждой единицы дозирования референтного и исследуемого лекарственных препаратов и сред растворения, с расчетом средних значений и коэффициентов вариации степени высвобождения в каждой временной точке;

графические изображения профилей высвобождения действующего вещества из референтного и исследуемого лекарственных препаратов;

отклонения, принятые меры, их обоснование;

фактор сходимости f_2 и границы приемлемости;

17) выводы и заключение;

18) литература, использованная для выбора условий проведения ТСКР и разработки аналитической методики;

19) приложения:

программа (протокол) проведения ТСКР;

репрезентативные хроматограммы (или иные первичные данные) в количестве не менее 20% от числа выполненных анализов;

сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов;

20) отчет о валидации аналитической методики при проведении ТСКР (возможна перекрестная ссылка на другие разделы регистрационного досье или фармакопейную методику, тогда нижеперечисленные сведения допускается не приводить):

а) титульная страница, на которой приводятся:

название исследования;

наименование и адрес организации, проводящей исследование;

даты начала и окончания валидации аналитической методики при проведении ТСКР;

б) содержание отчета;

в) страница подписей (с указанием Ф.И.О., должностей по основному месту работы, подписей (с указанием даты) лиц, ответственных за проведение валидации аналитической методики при проведении ТСКР);

г) перечень сокращений и используемых понятий;

д) обоснование выбора метода, параметров валидации и их оценки, идентификация программных средств для расчетов;

е) таблицы, содержащие краткий обзор аналитических методик. В случае использования хроматографических методов приводятся условия хроматографического анализа: подвижная фаза, тип колонки (предколонки), скорость потока, температура колонки, температура автосамплера, объем вводимой пробы), детектор, параметры детектирования, линейный диапазон градуировочной кривой, нижний предел количественного определения, используемые градуировочные образцы (число и концентрация), образцы контроля качества (число и концентрация), способ построения и тип градуировочной зависимости;

ж) селективность метода (идентификация выполненных аналитических серий (циклов), критерии приемлемости, результаты (в форме таблиц, хроматограммы или иные первичные данные в случае целесообразности, соответствии критериям приемлемости);

з) градуировочная кривая (уравнение кривой, коэффициент корреляции, линейный диапазон, критерии приемлемости, результаты (в виде таблиц, хроматограммы или иные первичные данные в случае целесообразности, идентификация выполненных аналитических серий (циклов), соответствие критериям приемлемости);

и) правильность и повторяемость в течение 1 дня или аналитической серии (цикла), критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости;

к) правильность и прецизионность в разные дни, аналитические серии (циклы), критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости;

л) процедура разбавления образцов при необходимости (критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости);

м) стабильность образцов (растворов):

стабильность хранения исходных и рабочих растворов (критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости);

стабильность образцов (растворов) в процессе выполнения анализов, включая время на подготовку образцов (растворов) и время одного анализа;

н) отклонения, принятые меры, их обоснование;

о) заключение;

п) литература, использованная для обоснования выбора метода и параметров валидации, разработки аналитической методики;

р) приложение (репрезентативные хроматограммы или иные первичные данные в количестве не менее 20% от числа образцов, анализируемых при валидации аналитической методики).



Отсутствует обоснование методики

Если проводится определение в среде контроля качества по НД – отличия методики от методики, указанной в НД

Большие интервалы между точками отбора проб (в отсутствии обоснования)

Непредставление результатов при незначительном высвобождении ДВ

Представление только средних значений высвобождения

Непредставление RSD

В расчет f_2 включается несколько точек со значениями высвобождения более 85 %

Недостаточное количество точек с высвобождением менее 85 %.

Расчет f_2 при неполном высвобождении ДВ (менее 85 %) [ложная эквивалентность]



Согласно приведенной выше информации, можно сделать заключение о *возможности* реализации процедуры Биовейвер, так как:

1) АФС относится к I классу по БКС, так как субстанция имеет высокую растворимость и высокую проникающую способность. Лекарственный препарат на основе данной субстанции является быстрорастворимым (высвобождение > 85 % активного ингредиента за 30 или менее минут) во всех средах, относящихся к трем основным зонам желудочно-кишечного тракта (с pH=1.2, pH=4.5, pH=6.8) и среде НД (вода);

2) На основании вышеприведенной информации можно сделать заключение о возможности сравнения кинетики растворения обоих лекарственных препаратов:

Во всех средах ЛП демонстрирует очень быстро высвобождение (> 85 % активного ингредиента за 15 или менее минут), поэтому, по сути, нужно будет проконтролировать степень высвобождения испытуемого ЛП во временной точке 15 минут, и в случае, если высвобождение будет > 85 %, то профили будут признаны эквивалентными без дальнейшей математической оценки.

3) Лекарственный препарат можно отнести к 3 классу БКС.

Вывод о классификации по БКС сделан на основании данных о растворении ЛП

Противоречивые данные

Смешение ТСКР и биовейвера по БКС



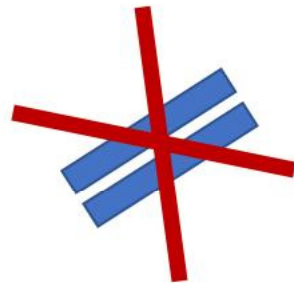
Вывод: относится к I классу по БКС.
Следовательно, для проведения ТСКР можно использовать стандартные условия. Принадлежность АФС к I классу БКС подразумевает возможность замены практически любых вспомогательных веществ. Следовательно, различия в составе вспомогательных веществ исследуемого и референтного ЛП можно считать обоснованными.

Смешение ТСКР и биовейвера по БКС

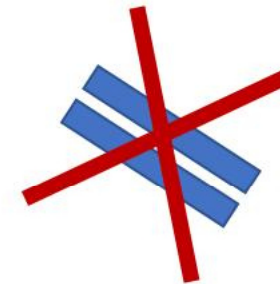
Необоснованные выводы



Класс по БКС –
биофармацевтическая растворимость
Свойство ДВ



фармакопейная растворимость
(фармацевтическая)
Свойство ДВ



профиль растворения ЛП
Свойство ЛП



PerLek – EAES

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения