

*Основные варианты биовейвера с
использованием сравнительного теста
кинетики растворения, акценты при
экспертной оценке регулятора*

Горячев Д.В. ЦЭК ГЛС ФГБУ
«НЦЭСМП»

Основные документы

1. СОВЕТ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕШЕНИЕ

от 3 ноября 2016 г. N 85

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ

ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ В РАМКАХ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

2. Постановление Правительства РФ от 05.04.2022 N 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"

6. При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов в виде твердых пероральных лекарственных форм немедленного высвобождения допускается представление в разделе клинической документации, предусмотренной [подпунктом "г" пункта 4 настоящего документа, результатов исследований биоэквивалентности, проведенных в Российской Федерации, полученных в условиях in vivo, с приложением отчета о валидации биоаналитического метода.](#)

Основные виды биоэквивалента с использованием сравнительного теста кинетики растворения (СТКР)



**СТКР в целях
биоэквивалента
дополнительных
дозировок**

**Биоэквивалент,
основанный на
биофармацевтической
системе
классификации (БКС)**

Общие критерии биоэвивера для дозировак лекарственного препарата

П. 60 Решения №85

Должны соблюдаться условия:

а) производственный процесс лекарственных препаратов с различными дозировками является одинаковым;

Т.е. – одна площадка или отчеты о трансфере между площадками (Рекомендация Коллегии ЕАЭС 2021 №11)

б) качественный состав лекарственного препарата с различными дозировками совпадает (данное требование не касается красителей и ароматизаторов);

Т.е. перечень вспомогательных веществ НЕ ОТЛИЧАЕТСЯ!

Общие критерии биоэквиалента для дозировок ЛП

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).

Т.е. это просто «деление» лекформы

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

Общие критерии биоэквивалента для дозировок ЛП. Выбор дозировок для модифицированных лекарственных форм (Приложение 10)

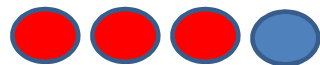
Препарат (одноразовый) принимается натощак (или вне зависимости от приема пищи)

Натощак: крайние дозировки (брекит), остальные биоэквивалент



После еды: одна дозировка – остальные биоэквивалент

ЕСЛИ



Есть линейность - различия между скорректированными по дозе АUC находятся в пределах 25% (литература) (условие подразд. 7 разд. III Правил проведения исследований биоэквивалентности)

ИНАЧЕ - крайние дозировки



Биоэвейвер основанный на БКС. Класс I

Приложение N 4
к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках Евразийского
экономического союза

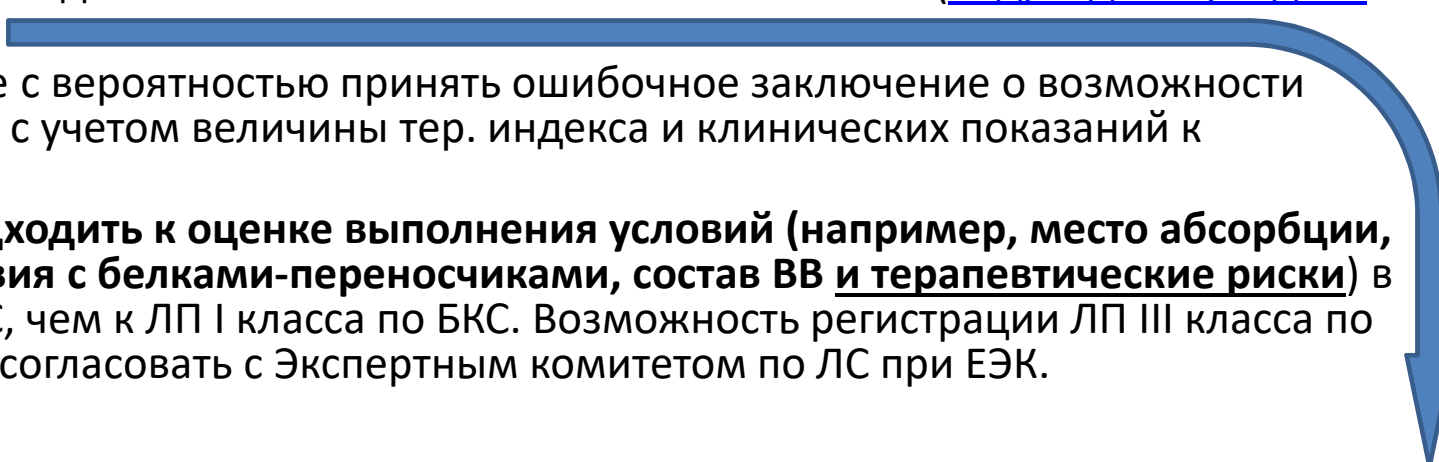
Применим к ЛП с немедленным высвобождением при условии выполнения **ВСЕХ** следующих требований:

- а) ДВ относится к I классу БКС;
- б) характеристики растворения in vitro обоих ЛП: очень быстрые (>85% за 15 минут) или быстрые (85% за 30 минут);
- в) качественный и количественный состав ВВ, способных повлиять на биоэквивалентность, одинаковый. Целесообразно использовать одинаковые ВВ в сопоставимых количествах (подраздел 3 раздела IV настоящих Требований);
- г) отсутствуют риски, связанные с вероятностью принять ошибочное заключение о возможности использования процедуры биоэвейвера, с учетом величины **терапевтического индекса и клинических показаний** к применению для ДВ в составе ЛП.

Биолейвер, основанный на БКС. Класс III

Приложение N 4
к Правилам проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках Евразийского
экономического союза

Применим к ЛП с немедленным высвобождением при условии выполнения **ВСЕХ** следующих требований:

- а) ДВ относится к III классу БКС;
 - б) характеристики растворения in vitro обоих ЛП определяются как очень быстрые (>85% в течение 15 минут);
 - в) качественный и количественный состав ВВ, способных повлиять на БЭ, одинаковый.
Целесообразно использовать одинаковые ВВ в сопоставимых количествах (подраздел 3 раздела IV настоящих Требований);
 - г) отсутствуют риски, связанные с вероятностью принять ошибочное заключение о возможности использования биолейвера, с учетом величины тер. индекса и клинических показаний к применению для ДВ.
5. **Следует более критично подходить к оценке выполнения условий (например, место абсорбции, возможность взаимодействия с белками-переносчиками, состав ВВ и терапевтические риски) в отношении III класса по БКС, чем к ЛП I класса по БКС. Возможность регистрации ЛП III класса по БКС, без КИ БЭ необходимо согласовать с Экспертным комитетом по ЛС при ЕЭК.**
- 

“Раздел 3 части IV Требования” для III класса БКС

3. Вспомогательные вещества

18. Несмотря на то, что влияние вспомогательных веществ, содержащихся в лекарственных формах с немедленным высвобождением, на биодоступность хорошо растворимых и полностью всасывающихся действующих веществ (то есть относящихся к I классу по БКС) считается маловероятным, его нельзя полностью исключать.

В связи с этим во всех случаях (в том числе с действующим веществом I класса по БКС) в исследуемом лекарственном препарате рекомендуется использовать схожие количества тех же вспомогательных веществ, что и в референтном лекарственном препарате.

19. В целях исключения различного влияния на мембранные переносчики одним из условий биоэвивера в отношении действующего вещества III класса по БКС является **отсутствие различий по качественному** и высокая сопоставимость по количественному составу вспомогательных веществ в соответствии с критериями, приведенными в таблице.

Рекомендуемые критерии для установления
высокой сопоставимости лекарственных
препаратов по количественному составу
вспомогательных веществ

Тип вспомогательного вещества	Отличия в процентах (по массе) от общей массы лекарственного препарата не более
Наполнители	± 5,0%
Разрыхлители	
крахмал	± 3,0%
иные вещества	± 1,0%

К кому неприменим биофейвер по БКС

ТРЕБОВАНИЯ К БИОФЕЙВЕРУ, ОСНОВАННОМУ НА БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ КЛАССИФИКАЦИИ

I. Общие положения

1. Биофейвер, основанный на биофармацевтической системе классификации (БКС), направлен на уменьшение количества исследований биоэквивалентности *in vivo*, то есть он может служить заменой биоэквивалентности *in vivo*. Проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* можно избежать, если эквивалентность *in vivo* подтверждается обоснованными данными, полученными *in vitro*.

Биофейвер, основанный на БКС, ограничен лекарственными препаратами для приема внутрь в твердых лекарственных формах системного действия с немедленным высвобождением, содержащими высоко растворимые действующие вещества с предсказуемой абсорбцией у человека, при условии, что эти действующие вещества имеют широкий терапевтический диапазон (с учетом требований [подраздела 11 раздела III](#) Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией). При этом он неприменим к подъязычным, зашечным лекарственным формам и лекарственным формам с модифицированным высвобождением. В отношении лекарственных форм, диспергирующихся в полости рта, данный подход применим, если исключена абсорбция из полости рта.

Терапевтические риски для III класса по БКС

- Препараты, требующие длительной терапии тяжелых, угрожающих жизни заболеваний;
- Противозепилептические препараты для длительной терапии;
- Препараты, применяемые в детской популяции;
- Препараты для системной антибактериальной терапии.

Раздел 3 части IV Приложения №4 к Правилам проведения БЭ (Требования к биоэквиваленту по BCS)

10 February 2020
EMA/CHMP/ICH/493213/2018
Committee for Medicinal Products for Human Use

ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers

Step 5

Table 1: Criteria expected to demonstrate quantitative similarity for products containing BCS Class III drugs.

Within the context of quantitative similarity, differences in excipients for drug products containing BCS Class III drugs should not exceed the following targets:	
Excipient class	Percent of the amount of excipient in the reference
Excipients which may affect absorption	
Per excipient:	10%
Sum of differences:	10%
Percent difference relative to core weight* (w/w)	
All excipients:	
Filler	10%
Disintegrant	
Starch	6%
Other	2%
Binder	1%
Lubricant	
Stearates	0.5%
Other	2%
Glidant	
Talc	2%
Other	0.2%
Total % change permitted for all excipients (including excipients which may affect absorption):	10%

Тип вспомогательного вещества	Отличия в процентах (по массе) от общей массы лекарственного препарата не более
Наполнители	± 5,0%
Разрыхлители	
крахмал	± 3,0%
иные вещества	± 1,0%
Связующие вещества	± 0,5%
Вещества, способствующие смазыванию (лубриканты)	
стеарат магния или кальция	± 0,25%
иные вещества	± 1,0%
Вещества, способствующие скольжению	
тальк	± 1,0%
иные вещества	± 0,1%

Препарат сравнения!

СТКР в целях биоэвивера дополнительных дозировак	Биоэвивер на основании БКС
<p>Для всех представленных серий необходимо подтвердить сопоставимость профилей растворения <i>in vitro</i> между доп. дозировками и дозировками из серии исследования биоэвивалентности, во всех условиях</p> <p>115. При значениях рН, при которых ни одной из дозировак не удаётся достичь полного растворения - необходимо провести сравнение с соответствующей дозировкой референтного ЛП. Кроме того, заявитель вправе подтвердить сопоставимость профилей для одинаковых доз (например, 2x5 мг vs 10 мг).</p>	<p>Референтный препарат</p> <p>Выбор на основании п. 18 Правил проведения биоэвивалентности ЕАЭС (Решение № 85)</p>

Пример решения ЭК по ЛС ЕЭК



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ

ЭКСПЕРТНЫЙ КОМИТЕТ
ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

РЕКОМЕНДАЦИЯ

«10» ноября 2021 г.

№ 28

г. Москва

О возможности регистрации лекарственного препарата, действующее вещество которого принадлежит III классу биофармацевтической системы классификации, без проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* (МНН «натрия пикосульфат»)

В соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, Положением об Экспертном комитете по лекарственным средствам, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 75 и пунктом 5 Требований к биоэквиверу, основанному на биофармацевтической системе классификации (Приложение № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85) Экспертный комитет по лекарственным средствам **рекомендует:**

осуществлять регистрацию лекарственного препарата ПИКАСИЛ[®], таблетки 5 мг, содержащее действующее вещество с МНН «натрия пикосульфат», которое принадлежит к III классу биофармацевтической системы классификации, без проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*, при условии выполнения разработчиками лекарственного препарата всех следующих условий:

2

а) проведенного объема исследований *in vitro* в отношении активной фармацевтической субстанции, подтверждающим ее соответствие III классу биофармацевтической системы классификации;

б) проведенного объема исследований *in vitro* в отношении готовой лекарственной формы лекарственного препарата, подтверждающих ее соответствие III классу биофармацевтической системы классификации;

в) соответствия качественного и количественного состава исследованной лекарственной формы лекарственного препарата с учетом границ отклонений, установленных пунктом 19 Требований к биоэквиверу, основанному на биофармацевтической системе классификации (Приложение № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85), и места действия препарата;

г) минимизации фармакологических рисков, связанных с возможностью принятия решения о допуске в обращение только на основании исследований *in vitro* небиеквивалентного лекарственного препарата.

Член Коллегии (Министр)
по техническому регулированию,
Председатель Экспертного комитета
по лекарственным средствам

В.В. Назаренко

Сравнение критериев к биовейверу по BCS FDA (2017) и ICH M9 (2021)

The AAPS Journal (2022) 24:20
DOI: 10.1208/s12248-021-00670-1

Review Article

Theme: The Biological Effect of Pharmaceutical Excipients
Guest Editors: Marilyn N. Martinez, Balint Sinko and Fang Wu

Evaluation of Excipient Risk in BCS Class I and III Biowaivers

Melissa Metry¹ and James E. Polli^{1,2}

Критерии	2017 FDA Guidance	2021 M9 Guidance
Лекформа	Твердые пероральные лекформы	Твердые пероральные лекформы или суспензии
Субстанция	Идентична	Разные соли могут быть приемлемы (BCS Class I); эфиры, изомеры неприменимы
Предел растворимости или количество ЛП	Максимальная дозировка	Максимальная однократная терапевтическая доза
Оценка растворимости	Ионизация определяет число вариантов pH в пределах 1–6.8, включая $pH=pK_a$; $pH=pK_a+1$; $pH=pK_a-1$, and at $pH = 1$ and 6.8	Как минимум 3 pHs в пределах 1.2–6.8, включая буферы при pH 1.2, 4.5 и 6.8
Оценка проницаемости	Предпочтение для исследований ФК на людях (например, абсолютная биодоступность или баланс массы); возможно - перфузия кишечника человека <i>in vivo</i> ; перфузия кишечника животных <i>in vivo</i> или <i>in situ</i> , вырезанные ткани кишечника животных / человека или монослой эпителиальных клеток	Предпочтение отдается исследованиям ФК на людях (например, абсолютная биодоступность или баланс массы); проницаемость Caco-2 учитывается для пассивно абсорбируемых лекарств
Вспомогательные вещества	Класс I BCS: Как правило, вспомогательные вещества не влияют на скорость или степень всасывания; следует учитывать чрезмерное количество поверхностно-активных веществ (например, полисорбата 80) и сахарных спиртов (например, маннита или сорбита). Класс III BCS: Вспомогательные вещества должны быть качественно одинаковыми и количественно подобными, за исключением вспомогательных веществ, используемых в ограниченных количествах, таких как покрытие/оболочка	Класс BCS I: Как правило, вспомогательные вещества не влияют на скорость или степень всасывания; следует учитывать чрезмерное количество поверхностно-активных веществ (например, полисорбата 80) и сахарных спиртов (например, маннита или сорбита). BCS Класс III: Вспомогательные вещества должны быть качественно одинаковыми и количественно подобными, за исключением вспомогательных веществ, используемых в ограниченных количествах, таких как красители/ ароматизаторы.

Основные нормативные требования

Общие критерии биоэквиалента для различных дозировок ЛП; тест сравнительной кинетики растворения в целях биоэквиалента дополнительных дозировок

*Правила проведения биоэквиалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС
(п.60, п.114, п.115)*

Требования к биоэквиаленту, основанному на биофармацевтической системе классификации

Приложение 4 к Правилам проведения исследований биоэквиалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС

Планируется пересмотр Приложения №4 с учетом актуальной версии ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers

Тест сравнительной кинетики растворения и сопоставимость профилей растворения

Приложение 5 к Правилам проведения исследований биоэквиалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС

Требования к содержанию отчёта о проведении исследования биоэквиалентности и аналитического отчёта о проведении теста сравнительной кинетики растворения in vitro

Приложение 7 к Правилам проведения исследований биоэквиалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС

Спасибо!