



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ *ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ*

СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2014

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: ДП «Державний експертний центр МОЗ України», МОЗ України.

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **О. Баула**, канд. хім. наук (керівник розробки); **О. Нагорна** канд. фарм. наук; **М. Головенко**, д-р біол. наук, професор, академік НАМН України; **Т.Талаєва**, д-р мед. наук, професор; **Л. Ковтун**, канд. мед. наук; **О. Желобецька**; **Н. Жукова**.

Резюме для настанови

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України

від _____ № _____

3 Ця настанова відповідає документам:

CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1 Guideline on the Investigation of Bioequivalence, 2010 (Керівні вказівки до дослідження біоеквівалентності, 2010)

Appendix IX of Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1, 2011 (Додаток 4 Представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в модулі 2.7.1, 2011)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 ВВЕДЕНО на заміну настанови 42-7.1:2005 «Настанова з клінічних досліджень. «Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності»

Зміст

	Стор.
Загальна інформація	4
1. Сфера застосування	6
2. Нормативні посилання	7
3. Терміни та визначення понять	8
4. Познаки та скорочення	9
5. Вступ	10
5.1. Короткий огляд	10
5.2. Генеричні лікарські засоби	10
5.3. Інші типи заяв	10
6. Основний текст настанови	11
6.1. Дизайн, проведення та оцінка дослідження біоеквівалентності	11
6.1.1. Дизайн дослідження	11
6.1.2. Референтний та випробовуваний лікарські засоби	12
6.1.3. Суб'єкти дослідження	13
6.1.4. Проведення дослідження	14
6.1.5. Параметри та особливості, які потрібно оцінювати	16
6.1.6. Дозування, що підлягає дослідженню	18
6.1.7. Біоаналітична методологія	20
6.1.8. Оцінка	20
6.1.9. Лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном	24
6.1.10. Високоваріабельні діючі речовини або лікарські засоби	24
6.2. Тести розчинення <i>in vitro</i>	25
6.2.1. Тести на розчинення <i>in vitro</i> на додаток до дослідження біоеквівалентності	25
6.2.2 Тести розчинення <i>in vitro</i> для підтвердження біоєквівалентності для додаткових дозувань	25
6.3 Звіт про результати дослідження	26
6.3.1 Звіт про результати дослідження біоеквівалентності	26
6.3.2 Інші дані, які повинні включатися до заяви	26
6.4. Заяви на внесення змін	27
Додаток А	28
Додаток Б	31
Додаток В	35
Додаток Г	39

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

У фармацевтичному секторі України відбувається гармонізація законодавчої та нормативної бази з відповідними директивами і нормами Європейського Союзу (EU).

Перш ніж готовий лікарський засіб може бути вироблений та розміщений на ринку, він має бути належним чином розроблений, досліджений і зареєстрований. В EU структура реєстраційного дос'є встановлена в Загальному технічному документі (Common Technical Document – CTD). В CTD наведені посилання на спеціальні настанови, відповідно до яких слід проводити фармацевтичні, доклінічні та клінічні дослідження.

Дана настанова розроблена на заміну настанови 42-7.1:2005 «Настанова з клінічних досліджень «Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності», яка містить положення щодо загального методичного підходу до організації та оцінки досліджень біодоступності та біоеквівалентності.

Ця настанова розроблена на підставі настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, щодо дослідження біоеквівалентності, прийнятої Європейським медичним агентством з оцінки лікарських засобів (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – EMEA), 20 січня 2010 р. та Додатку 4 до настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, щодо представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в модулі 2.7.1, 17 листопада 2011 р.

Настанова містить вимоги щодо дизайну, проведення та оцінки досліджень біоеквівалентності для лікарських засобів негайного вивільнення системної дії.

До настанови внесено такі редакційні та структурні зміни:

1) відповідно до ДСТУ 1.5:2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладення, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» додатково введено розділи «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», додаток «Бібліографія». В зв'язку з цим положення настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 наведено в таких розділах і пунктах цієї настанови:

- додаток I «Dissolution testing and Similarity of Dissolution Profiles» має літературне позначення А;
- додаток II «Bioequivalence study requirements for different dosage forms» має літературне позначення Б;
- додаток III «BCS-based Biowaiver» має літературне позначення В;
- додаток IV «Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Modul 2.7.1» має літературне позначення Г;
- основні положення настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 викладені в розділах 1,4, у цій настанові наведено в розділі 5 (наприклад, 5.4.2 замість 4.2).

2) посилання на нормативні документи, що згадуються в тексті, наведені в повному обсязі в розділі 2 «Нормативні посилання»;

3) інформація розділу «executive summary» настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 викладена в розділі «Загальна інформація»;

4) розділ «1. Introduction» настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 викладено в розділі «5. Вступ»;

5) інформація розділу «2. Scope» настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 викладено в розділі «1. Сфера застосування»;

6) інформація розділу «3. Legal basis» настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 викладено в розділі «2. Нормативні посилання»;

7) інформація розділу «Definitions» настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 викладено в розділах «3. Терміни та визначення понять» та «4. Позначки та скорочення»;

8) в розділ «4. Позначки та скорочення» додано роз'яснення до наступних аббревіатур: EU, EEA, CPMP, CTD, EMA, ICH, GMP, GCP, GLP, Ph.Eur;

9) розділ «4. Main guideline text» настанови CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 викладено в розділі «6. Основний текст настанови»;

10) у розділах «6.1 Дизайн, проведення та оцінка досліджень біоеквівалентності», «Фіксовані комбінації / багатокомпонентні лікарські засоби, «Лікарські форми системної дії з модифікованим вивільненням і трансдермальні лікарські форми», «Лікарські засоби місцевої дії та місцевого застосування» додатку Б та розділ «V. Фіксовані комбінації (ФК)» додатку В внесено уточнення, що виділено курсивом;

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

Положення цієї настанови відображають гармонізований (у рамках EU та ICH) підхід; вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Дослідження біоеквівалентності

MEDICINAL PRODUCTS
Investigation of Bioequivalence

1.СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова поширюється на лікарські засоби для людини системної дії з негайним вивільненням та містить загальні рекомендації щодо досліджень біоеквівалентності, та інформацію щодо відсутності необхідності проведення дослідження біоеквівалентності (вимоги для додаткового дозування, див. пункт 6.1.6; вимоги до специфічних типів лікарських засобів, див. Додаток Б; вимоги до процедури біоверифікації на основі БСК, див.Додаток В), а також вимоги до представлення даних в Модулі 2 (див.Додаток Г).

Особливі рекомендації щодо досліджень біоеквівалентності лікарських засобів з модифікованим вивільненням, трансдермальних лікарських засобів та пероральних інгаляційних лікарських засобів зазначені в інших настановах.

Сфера застосування обмежена хімічними речовинами. Рекомендації щодо порівняння біологічного лікарського засобу до референтного лікарського засобу можуть бути знайдені в настанові щодо подібних біологічних лікарських засобів (біосимілярів).

У випадку коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована на концентраціях лікарського засобу, що використовується в дослідженні, можуть бути необхідними особливі додаткові фармакодинамічні та клінічні дослідження.

Хоча концепція біоеквівалентності може вважатися можливою для застосування для рослинної лікарської речовини, основні принципи в цій настанові не застосовуються до рослинних лікарських засобів, для яких активні компоненти гірше визначаються ніж для хімічних сполук.

Крім цього, дана настанова не включає аспекти пов'язані із заміною генеричного лікарського засобу, оскільки це є суб'єктом національного регулювання.

Дана настанова має рекомендаційний характер.

2. НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

Ця настанова стосується матеріалів реєстраційного досьє для лікарських засобів для людини, поданих у відповідності з Директивою 2001/83/EU зі змінами, відповідно до статті 10 (1) (заява на генеричний лікарський засіб) *та чинного законодавства України*. Вона також стосується матеріалів реєстраційного досьє для лікарських засобів для людини поданих відповідно до ст. 8 (3) (повна заява), 10 b (фіксована комбінація), 10 (3) (заява на гібрид) тієї ж Директиви, і для заяв на розширення та зміни відповідно до Постанов Комісії ЄС *та чинного законодавства України*.

Дану настанову потрібно розглядати в поєднанні з Додатком I Директиви 2001/83/EU зі змінами, а також з європейськими і ICH настановами щодо проведення клінічних випробувань, у тому числі з:

- General Considerations for Clinical Trials (ICH topic E8, CPMP/ICH/291/95)
- Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6 (R1), CPMP/ICH/135/95)
- Statistical Principles for Clinical Trials (ICH E9, CPMP/ICH/363/96)
- Structure and Content of Clinical Study Reports (ICH E3, CPMP/ICH/137/95)
- CHMP guidance for users of the centralised procedure for generics/hybrid applications (EMA/CHMP/225411/2006)
- Pharmacokinetic studies in man (Eudralex, Volume 3, 3CC3a)
- Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Sections I and II (CPMP/QWP/604/96, CPMP/EWP/280/96)
- Fixed Combination Medicinal Products (CPMP/EWP/240/95 Rev 1)
- Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (CPMP/EWP/4151/00 rev 1)
- Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents (CPMP/EWP/239/95)

Дану настанову потрібно розглядати в поєднанні з відповідними настановами з якості. Випробовуваний лікарський засіб, який використовується для дослідження біоеквівалентності повинен бути виготовлений відповідно до норм належної виробничої практики (GMP).

Дослідження біоеквівалентності, що проводяться в EU/EEA повинні проводитись відповідно до Директиви 2001/20/ЄС. Дослідження, які проводяться за межами Союзу і будуть реєструватися в EU/EEA повинні проводитись відповідно до стандартів викладених в Додатку I кодексу спільноти, Директиві 2001/83/ЄС зі змінами *та вимог чинного законодавства України*.

3. ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Фармацевтична еквівалентність

Лікарські засоби є фармацевтично еквівалентними, якщо вони містять ту ж саму кількість тієї ж самої діючої речовини (діючих речовин) в тих же лікарських формах, та які відповідають вимогам одних і тих же стандартів.

Фармацевтична еквівалентність не обов'язково передбачає біоеквівалентність, оскільки відмінності у допоміжних речовинах і/або у процесі виробництва можуть призвести до більш швидкого чи більш повільного розчинення та/або абсорбції.

Фармацевтично альтернативні лікарські засоби

Лікарські засоби є фармацевтично альтернативними, якщо вони містять ту саму активну речовину у вигляді різних солей, ефірів, складних ефірів, ізомерів, сумішей ізомерів, комплексів або похідних активного компонента або які відрізняються лікарською формою або силою дії.

4. ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ЕС – European Commission (Європейська комісія),

EU – European Union (Європейський союз),

EEA – European Economic Area (Європейська економічна зона),

CPMP – Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини),

CTD – Common Technical Document (Загальний технічний документ),

EMA – European Medicines Agency (Європейська медична агенція),

ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини),

GMP – Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика),

GCP – Good Clinical Practice (належна клінічна практика),

GLP – Good Laboratory Practice (належна лабораторна практика),

$Ae_{(0-t)}$ – загальна екскреція з сечею з моменту введення до часу t ;

$AUC_{(0-t)}$ – площа під кривою «концентрація-час» з моменту введення до часу t ;

$AUC_{(0-\infty)}$ – площа під кривою «концентрація-час», екстрапольована до нескінченності;

$AUC_{(0-\tau)}$ – площа під кривою «концентрація-час» в інтервалі від моменту введення до моменту останньої концентрації, що визначається ;

$AUC_{(0-72\text{ч})}$ – площа під кривою «концентрація-час» з моменту введення до 72 год;

C_{\max} – максимальна концентрація в плазмі крові;

$C_{\max, ss}$ – максимальна концентрація в плазмі крові в стійкому стані;

Залишкова площа – екстрапольована площа $(AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)})/AUC_{(0-\infty)}$;

R_{\max} – максимальна швидкість екскреції з сечею;

t_{\max} – час для досягнення C_{\max} в плазмі крові;

$t_{\max, ss}$ – час для досягнення C_{\max} в стійкому стані;

$t_{1/2}$ – період напіввиведення;

λ_z – константа елімінації;

SmPC – коротка характеристика лікарського засобу,

Ph.Eur. – Європейська Фармакопея.

5. ВСТУП

5.1. Короткий огляд

Два лікарських засоби, що містять однакову діючу речовину вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними, а їх біодоступності (швидкість та ступінь) після введення в однаковій молярній дозі подібна до такого ступеня, що ефекти цих лікарських засобів щодо ефективності та безпеки будуть по суті однаковими.

В дослідженнях біоеквівалентності крива концентрація/час використовується для оцінки величини та ступеня абсорбції. Вибір фармакокінетичних параметрів та наявних прийнятних меж визначення дозволяє зробити кінцевий висновок про біоеквівалентність випробовуваного лікарського засобу. AUC, площа під кривою концентрація/час відображає ступінь абсорбції. C_{max}, максимальна концентрація в плазмі або максимум концентрація та час досягнення максимальної концентрації в плазмі, t_{max}, є параметрами на які впливає ступінь абсорбції.

Метою цієї настанови є встановити вимоги до дизайну, проведення та оцінки досліджень біоеквівалентності для дозованих форм з негайним вивільненням системної дії. Також розглянута можливість проведення дослідження *in vitro* замість дослідження *in vivo*.

5.2. Генеричні лікарські засоби

В заяві на генеричний лікарський засіб відповідно до Директиви 2001/83/ЕС, Стаття 10(1), *та чинного законодавства України* концепція біоеквівалентності є основною. Метою визначення біоеквівалентності є доведення еквівалентності біофармацевтичної якості між генеричним та референтним лікарськими засобами для того щоб визнати зв'язок доклінічних і клінічних досліджень пов'язаних з референтним лікарським засобом. Відповідно до визначення, яке вказано в Директиві 2001/83/ЕС, Стаття 10(2)(b), генеричний лікарський засіб є засобом, який має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовини і таку саму лікарську форму, що й референтний лікарський засіб, та чия біоеквівалентність з референтним лікарським засобом доведена відповідними дослідженнями біодоступності. Різні солі, прості та складні ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважаються тією ж діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та ефективності. Крім того, різні лікарські форми з негайним вивільненням можуть розглядатися як одна й така ж сама лікарська форма.

5.3. Інші типи заяв

Інші типи заяв можуть потребувати досліджень біоеквівалентності, включаючи зміни, фіксовані комбінації, розширення (зміни, що потребують нової реєстрації) та гібридні заяви.

Рекомендації щодо дизайну та проведення досліджень біоеквівалентності, надані в цій настанові, можуть також застосовуватися для дослідження порівняльної біодоступності різних лікарських засобів, що проводяться на етапах розробки нового лікарського засобу, який містить нову хімічну модифікацію діючої речовини та порівняльних досліджень з біодоступності, що проводяться при заявах на розширення (an extension application) або гібридних заявах, які не ґрунтуються лише на даних з біоеквівалентності.

6. ОСНОВНИЙ ТЕКСТ НАСТАНОВИ

6.1 Дизайн, проведення та оцінка досліджень біоеквівалентності

Кількість та дизайн досліджень залежать від фізико-хімічних характеристик діючої речовини, її фармакокінетичних властивостей, пропорційності складу, та повинні належним чином обґрунтовуватись. Зокрема, може бути необхідним дослідити лінійність фармакокінетики, необхідність в дослідженні після вживання їжі та натщесерце, потреба в енантіоселективному аналізі і можливість відмови від дослідження біоеквівалентності *in vivo* для додаткових дозувань (див. розділ 6.1.4, 6.1.5 та 6.1.6).

Модуль 2.7.1 повинен містити список всіх основних досліджень, проведених з лікарським засобом, на який подається заява, наприклад, дослідження біоеквівалентності лікарського засобу на який подається заява (наприклад, однаковий склад і виробничий процес) з референтним лікарським засобом, що продається на ринку в *EU або України та іншим обґрунтованим референтним лікарським засобом*. Дослідження слід включати в список, незалежно від їх результату. Всі дослідження мають бути забезпечені повними звітами, крім пілотних досліджень, для яких достатньо надати короткий огляд дослідження (відповідно до ICH E3). Повний звіт пілотних досліджень слід надавати за запитом. В Модуль 2.7 необхідно включити короткий огляд досліджень біоеквівалентності або порівняльної біодоступності, проведених протягом розробки складу лікарського засобу. Дослідження біоеквівалентності, в яких в якості референтного лікарського засобу використовувався лікарський засіб не зареєстрований в EU, не слід подавати та включати в список дослідження (*в разі подачі заявки в EU*).

6.1.1. Дизайн дослідження

Дослідження має бути сплановано таким чином, щоб можна було розмежувати ефект, зумовлений лікарським засобом, від інших ефектів.

Стандартний дизайн

Якщо порівнюються два препарати, рекомендовано рандомізований перехресний дизайн, що включає два періоди та дві послідовності. Послідовні введення препарату мають бути розділені періодами «відмивання» достатніми для забезпечення концентрації лікарського засобу нижчої за межу кількісного визначення біоаналітичного методу на початку другого періоду. Як правило, такий період «відмивання» щонайменше у п'ять разів більший за кінцевий період напіввиведення активної речовини ($5 \cdot t_{1/2}$).

Альтернативний дизайн

За певних обставин та за умови, що дизайн дослідження і статистичні аналізи науково обґрунтовані, як альтернативні можуть бути розглянуті інші добре обґрунтовані дизайни, такі як паралельний дизайн для речовин з дуже тривалим періодом напіввиведення та повторний дизайн для речовин з високоваріабельними фармакокінетичними характеристиками (див. розділ 6.1.10).

Проведення дослідження з багаторазовим введенням дози прийнятне, якщо дослідження з одноразовим введенням не може бути проведене на здорових добровольцях по причині переносимості, та якщо дослідження дози для одноразового введення не можливе для пацієнтів.

В окремих випадках, коли проблеми чутливості аналітичного методу перешкоджають досить точним визначенням концентрації в плазмі крові після однократного введення дози і де концентрації в стійкому стані досить високі, щоб бути надійно вимірними; в якості альтернативи дослідження може бути прийнятним дослідження при багатократному введенні дози. Проте дослідження з багатократним введенням дози втрачають чутливість у визначенні відмінностей у C_{max}. Проведення дослідження з багатократним введенням дози можливо, якщо заявник може адекватно обґрунтувати, що чутливість аналітичного методу не можливо вдосконалити і що неможливо надійно виміряти вихідну діючу речовину після однократного введення дози, враховуючи також вибір вищої терапевтичної дози для досліджень біоеквівалентності (див. також розділ 6.1.6). Зважаючи на останні розробки в біоаналітичній методології, сумнівно, що діюча речовина не може бути виміряна точно і правильно. Тобто таким чином, використання дослідження багатократного введення дози замість однократного через обмежену чутливість аналітичного методу, буде прийнятним у виняткових випадках.

При дослідженнях за умов стійкого стану період «відмивання» останньої дози попереднього курсу може накладатися на період встановлення стаціонарного стану у другому курсі за умови, що цей період досить тривалий (не менше п'яти періодів напіввиведення).

6.1.2. Референтний та випробовуваний лікарські засоби

Референтний лікарський засіб

Що стосується заяв на *державну реєстрацію, розглянуті в розділах на генеричні та гібридні лікарські засоби чинного законодавства України* та Статтях 10(1) і 10(3) Директиви 2001/83/ЄС із змінами, посилення необхідно робити на дос'є референтного лікарського засобу, які зареєстровані на який видається або видана торгівельна ліцензія в ЄС на підставі повного дос'є відповідно до Статей 8(3), 10a, 10b або 10c Директиви 2001/83/ЄС із змінами *та чинного законодавства України*. Лікарський засіб, що застосовується як референтний лікарський засіб для дослідження біоеквівалентності, повинен бути частиною основного реєстраційного дос'є на референтний лікарський

засіб (як визначено в пункті 6 (1) другого параграфу Директиви 2001/83/ЄС). Вибраний референтний лікарський засіб, який використовувався при доведенні біоеквівалентності шляхом проведення відповідних досліджень біодоступності, зазначається заявником в Модулі 1.2 (форма заяви), та обґрунтування його вибору надається в розділі 1.5.2 «Інформація щодо генеричних, гібридних або подібних біологічних лікарських засобів».

Випробовувані лікарські засоби в заяві на генеричний лікарський засіб або гібридний лікарський засіб або при змінах, що потребують нової реєстрації лікарського засобу, звичайно порівнюються з відповідною лікарською формою референтного лікарського засобу, який доступний на ринку.

В заяві на зміни, що потребують нової реєстрації лікарського засобу, який спочатку був схвалений згідно статті 8(3) Директиви 2001/83/ЄС *або повної незалежної заяви на державну реєстрацію лікарського засобу відповідно до чинного законодавства України*, та коли на ринку є декілька форм цього лікарського засобу, рекомендується, щоб лікарська форма, яка використовувалась для первинного схвалення лікарського засобу (та яка використовувалась в клінічних дослідженнях ефективності та безпеки), використовувалась в якості референтного лікарського засобу, при умові наявності його на ринку.

Вибір референтного лікарського засобу для дослідження біоеквівалентності є обов'язком заявника і повинен базуватись на аналізі кількісного вмісту та даних розчинення референтного лікарського засобу. Якщо не обґрунтовано інше, кількісний вміст діючої речовини в серії випробовуваного лікарського засобу не повинен відрізнятися більш ніж на 5 % від кількісного вмісту діючої речовини в серії референтного лікарського засобу, що визначається за допомогою методу аналізу, який використовується для рутинного контролю випробовуваного лікарського засобу. Заявник повинен документально підтвердити, як була вибрана репрезентативна серія референтного лікарського засобу відносно даних розчинення та кількісного вмісту. Рекомендується дослідити більш ніж одну серію референтного лікарського засобу, коли вибирається серія референтного лікарського засобу для дослідження біоеквівалентності.

Випробовуваний лікарський засіб

Випробовуваний лікарський засіб, що використовується для досліджень, повинен бути репрезентативним до лікарського засобу, що буде *застосовуватися*, заявник повинен вивчити і обґрунтувати наступне.

Наприклад, для оральних твердих лікарських форм системної дії:

а) Випробовуваний лікарський засіб повинен відбиратися із серії, розмір якої складе 1/10 виробничої серії або 100.000 одиниць, зважаючи що більше, якщо інше не обґрунтовано.

б) Виробництво серій випробовуваного лікарського засобу повинно масштабуватися, щоб забезпечити високий рівень гарантії того, що виготовлення лікарського засобу і здійснення технологічного процесу можливі

в промисловому масштабі. У випадку, якщо об'єм промислової серії складає менше 100.000, вимагається промислова серія у повному обсязі.

в) Характеристика та специфікація критичних показників якості лікарського засобу, таких як розчинення, повинні бути доведені на прикладі досліджуваної серії, тобто клінічної серії, для якої була доведена біоеквівалентність.

г) Зразки лікарського засобу з додаткових пілотних або промислових серій повного обсягу необхідно порівнювати із зразками серії лікарського засобу, для якої доведена біоеквівалентність: вони мають мати подібні профілі розчинення *in vitro* за прийнятних умов випробування (див. додаток А).

Порівняння профілів розчинення слід проводити для перших трьох промислових серій.

Якщо багатомасштабні промислові серії не доступні на момент подачі заяви, заявник не повинен продавати серію, поки не буде завершено порівняльне дослідження профілів розчинення.

Результати слід представляти за вимогою Компетентного органу або якщо профілі розчинення не подібні.

Для інших лікарських форм системної дії з негайним вивільненням обґрунтування відповідності досліджуваної серії слід доводити аналогічно.

Упаковка досліджуваних лікарських засобів

Референтний та випробовуваний лікарські засоби повинні бути індивідуально запаковані для кожного суб'єкта та періоду дослідження, при зберіганні та при транспортуванні до місця проведення дослідження. Пакування (включаючи маркування) повинно бути виконано у відповідності з належною виробничою практикою (GMP), включаючи додаток 13 керівництва по GMP. При необхідності, і у відповідності з локальними вимогами, місця проведення досліджень повинні мати дозвіл, передбачений в Статті 13(1) Директиви 2001/20/ЄС, за виключенням положень Статті 9(2) Директиви 2005/28/ЄС. Країни третього світу повинні мати можливість продемонструвати локальні стандарти, які будуть еквівалентними вимогам GMP.

Повинна бути можливість безпомилкової ідентифікації лікарського засобу, який прийнято кожним суб'єктом в кожний період дослідження. Тому упаковку, маркування і введення лікарських засобів суб'єктам слід детально документувати. Ця документація повинна включати всі запобіжні заходи, які беруться до уваги для виявлення потенціальних помилок з дозуванням. Рекомендується використовувати етикетки з відривною частиною.

6.1.3. Суб'єкти дослідження

Кількість суб'єктів дослідження

Кількість суб'єктів, яких треба залучити для проведення дослідження, має ґрунтуватись на відповідному розрахунку розміру вибірки. Мінімальна

кількість суб'єктів, які мають брати участь у дослідженні біоеквівалентності, має становити не менше 12 осіб.

Вибір суб'єктів дослідження

Популяцію суб'єктів для досліджень біоеквівалентності необхідно вибрати так, щоб забезпечити можливість виявлення відмінностей між лікарськими засобами. Щоб звести до мінімуму варіабельність, не пов'язану з відмінностями між лікарськими засобами, дослідження, як правило, слід проводити на здорових добровольцях, крім випадків, коли випробовуваний лікарський засіб є неприйнятним для введення здоровим добровольцям з причин безпеки, що робить дослідження неетичним. Ця модель, дослідження *in vivo* за участю здорових добровольців, є достатньою в більшості випадків для виявлення відмінностей між генеричним та референтним лікарськими засобами та дозволяє екстраполювання результатів, затверджених для референтного лікарського засобу на інші верстви населення (літні люди, діти, пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю, і т.д.).

Критерії включення/виключення повинні бути чітко зазначені в протоколі. Суб'єкти дослідження мають бути у віці 18 років або старше, переважно мати індекс маси тіла від 18,5 до 30 кг/м².

Слід провести скринінг суб'єктів дослідження щодо придатності за даними клінічних лабораторних тестів, ретельної перевірки історії хвороб та всебічного медичного обстеження. Залежно від терапевтичного класу, до якого належить лікарський засіб, і його профілю безпеки може знадобитися проведення спеціальних медичних досліджень до, під час і після завершення дослідження. Суб'єкти дослідження можуть бути будь-якої статі; однак у кожному конкретному випадку слід враховувати ризик для жінок дітородного віку. Бажано, щоб суб'єкти дослідження не палили і не мали алкогольної залежності або залежності від інших лікарських засобів. Необхідно взяти до уваги фенотипування та/або генотипування суб'єктів дослідження з міркувань безпеки або фармакокінетики.

При паралельному дизайні дослідження, групи суб'єктів повинні порівнюватися за всіма факторами, які можуть вплинути на фармакокінетику діючої речовини (наприклад, вік, маса тіла, стать, етнічне походження, паління, прискорений/уповільнений метаболізм). Це є важливою попередньою умовою дослідження для отримання достовірних результатів.

Якщо відомо, що досліджувана діюча речовина має побічні ефекти, а фармакологічна дія або ризики вважаються неприйнятними для здорових добровольців, може бути необхідне використання замість них хворих при дотриманні відповідних застережних заходів і під наглядом.

6.1.4. Проведення дослідження

Стандартизація дослідження

Необхідно стандартизувати умови дослідження, щоб звести до мінімуму варіабельність усіх пов'язаних з випробуванням факторів, за винятком тих, що зумовлені досліджуваними лікарськими засобами. Таким чином, рекомендується стандартизувати дієту, вживання рідини, фізичне навантаження.

Потрібно зазначити час доби прийому їжі. Бажано, щоб суб'єкти дослідження не вживали їжу, принаймні, за 8 годин до прийому лікарських засобів (якщо не обґрунтовано інше). Оскільки споживання рідини може впливати на проходження через шлунок лікарських форм для орального застосування, її об'єм має бути постійним (не менше 150 мл). Рекомендується пити воду за бажанням, при умові утримання за час до і час після прийому лікарського засобу. Вживання їжі забороняється, принаймні, протягом 4 годин після прийому лікарського засобу. Харчові продукти мають бути стандартизовані за складом з моменту прийому препарату та протягом адекватного періоду часу (напр., 12 год.).

У випадку, якщо дослідження повинно проводитися після вживання їжі, рекомендується такий час введення лікарського засобу відносно прийому їжі, який вказаний в короткій характеристиці (SmPC) оригінального лікарського засобу (референтного лікарського засобу). Якщо в SmPC оригінального лікарського засобу специфічні рекомендації не даються, рекомендується, щоб суб'єкти вживали їжу за 30 хвилин до введення лікарського засобу та приймали їжу протягом 30 хвилин.

Оскільки біодоступність активної частини діючої речовини з лікарської форми може залежати від часу проходження через шлунково-кишковий тракт та від регіонального кровотоку, може знадобитися стандартизувати положення тіла і фізичне навантаження на період дослідження.

Суб'єкти дослідження повинні відмовитися від їжі та напоїв, які можуть впливати на кровообіг, шлунково-кишкову функцію, функцію печінки та нирок (напр., алкогольні напої або певні фруктові соки, такі як грейпфрутовий сік) протягом відповідного періоду до дослідження і в ході дослідження. Суб'єкти не повинні приймати будь-яке інше супутнє лікування (включаючи рослинні лікарські засоби) протягом відповідного періоду до дослідження і в ході дослідження. Проте засоби контрацепції дозволені. У випадку якщо супутнього лікування не можна уникнути і суб'єкти приймають інші лікарські засоби, наприклад, для лікування таких побічних ефектів як головний біль, необхідно зареєструвати (вказати дозу та час введення), та дослідити вплив на результат експерименту. В деяких випадках використання супутнього лікування з причин безпеки чи переносимості вимагається для всіх суб'єктів (напр., опіоїдні антагоністи, протиблювотні засоби). У такому випадку необхідно розглянути ризик потенційної взаємодії чи біоаналітичного впливу на результати.

Лікарські засоби, які згідно оригінальній SmPC використовуються виключно в комбінації з іншим лікарським засобом (напр., певні інгібітори протеази у комбінації з ритонавіром), можуть досліджуватися або у вказаній комбінації, або без застосування супутнього лікарського засобу.

В дослідженнях біоеквівалентності ендогенних речовин, по можливості, слід контролювати фактори, які можуть впливати на базовий рівень ендогенних речовин (напр., суворий контроль дотримання дієти).

Час відбору проб

Для адекватного опису профілю «концентрація-час» необхідно відбирати достатню кількість проб. Графік відбору проб повинен включати частий відбір проб біля прогнозованого t_{max} для забезпечення надійної оцінки максимального вимірювання. Зокрема, графік відбору проб має бути запланований так, щоб уникнути ситуації, при якій C_{max} стане першою точкою на кривій «концентрація-час», а також для того, щоб крива «концентрація-час» була досить довгою для забезпечення надійної оцінки вимірювань, яка досягається, якщо $AUC(0-t)$ охоплює, принаймні, 80% від $AUC(0-\infty)$. Не менше трьох-чотирьох точок відбору протягом періоду лог-лінійної фази елімінації з метою достовірної оцінки періоду напіввиведення (який необхідний для надійної оцінки $AUC(0-\infty)$). AUC визначена через 72 години ($AUC(0-72\text{год})$) може використовуватися як альтернатива $AUC(0-t)$, оскільки фаза проникнення/абсорбції охоплює 72 години для лікарських форм з негайним вивільненням. Період відбору проб більше ніж через 72 години не вважається необхідним для будь-якої лікарської форми з негайним вивільненням незалежно від періоду напіввиведення лікарського засобу.

У дослідженнях з багатократним введенням дози, відбір проби необхідно проводити безпосередньо перед введенням дози (не пізніше ніж за 5 хв), а останню пробу рекомендується брати в межах 10 хвилин від номінального часу в інтервалі між дозуванням для правильного визначення $AUC(0-\infty)$.

Якщо сеча використовується як зразок біологічної рідини, вона, як правило, збирається не менше як 3 рази протягом кінцевого періоду напіввиведення. Проте, відповідно до рекомендацій по відбору проб плазми, сечу не слід збирати більше ніж через 72 години. Якщо необхідно визначити швидкість виведення, інтервали між зборами мають бути короткими, наскільки це можливо, впродовж фази поглинання/абсорбції (див. розділ 6.1.5.).

Для ендогених речовин схема відбору біологічних зразків повина дозволяти характеризувати ендогенний базовий профіль для кожного суб'єкту в кожному періоді. В інших випадках відбір проб через регулярні проміжки часу протягом 1-2 дні до введення препарату може бути необхідним для того, щоб враховувати коливання ендогенного базового рівня в зв'язку з циркадним (добовим) ритмом (див. розділ 6.1.5.).

Стани натщесерце або після прийому їжі

В основному дослідження біоеквівалентності повинно проводитися по можливості натщесерце, оскільки цей стан вважається найбільш чутливим до виявлення потенційної відмінності між лікарськими формами. Для лікарських засобів в SmPC яких рекомендується прийом референтного лікарського засобу на порожній шлунок або незалежно від прийому їжі, дослідження біоеквівалентності, отже, потрібно проводити в умовах натщесерце. Що стосується лікарських засобів, в SmPC яких рекомендується прийом

референтного лікарського засобу лише після прийому їжі, дослідження біоеквівалентності слід проводити, як правило, після вживання їжі.

Проте, для лікарських засобів із специфічними властивостями лікарської форми (напр., мікроемульсії, тверді дисперсії) потрібні дослідження біоеквівалентності, що проводяться як натщесерце, так і після прийому їжі, якщо тільки лікарський засіб не треба приймати лише натщесерце або лише після їжі.

У випадках, коли інформація потрібна в стані як після прийому їжі, так і на голодний шлунок, прийнятно проводити або два окремих перехресних дослідження з двома періодами або перехресне дослідження з чотирма періодами.

У дослідженнях, що проводяться натщесерце склад їжі повинен відповідати рекомендаціям SmPC для оригінального лікарського засобу. Якщо в SmPC оригінального лікарського засобу не даються особливі рекомендації, їжа має бути з високим вмістом жиру (приблизно 50% від загального вмісту калорій в їжі) і висококалорійною (приблизно від 800 до 1000 калорій). Ця їжа повинна забезпечувати приблизно 150, 250 і 500-600 калорій відповідно від білків, вуглеводів і жирів. Склад їжі слід описувати відносно вмісту білків, вуглеводів і жирів (вказувати в грамах, калоріях і відносному вмісті калорій (%)).

6.1.5. Параметри та особливості, які потрібно оцінювати

Фармакокінетичні параметри

Для оцінки фармакокінетичних параметрів необхідно використовувати реальний час відбору проб. На підставі первинних результатів після однократного введення розраховують $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, залишкову площу, C_{max} та t_{max} . У дослідженнях з періодом відбору проб, що дорівнює 72 години та якщо у цей період концентрація піддається кількісному визначенню, не має необхідності розраховувати $AUC_{(0-\infty)}$ і залишкову площу; досить вказати у звіті AUC , екстрапольовану на час 72 години, ($AUC_{(0-72\text{год})}$). Для отримання додаткової інформації можна обчислювати константу швидкості термінальної елімінації, λ_z і $t_{1/2}$.

В дослідженнях для визначення біоеквівалентності для форм з негайним вивільненням в стійкому стані (ss), потрібно визначити $AUC_{(0-\tau)}$, $C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$.

При використанні даних аналізу сечі необхідно визначити $Ae_{(0-t)}$, і, якщо можливо, R_{max} .

Для визначення фармакокінетичних параметрів в дослідженнях біоеквівалентності повинні використовуватися некомпартментальні методи. Застосування компартментальних методів для оцінки параметрів не прийнятно.

Вихідна сполука (parent compound) чи метаболіти

Загальні рекомендації

Взагалі, оцінка біоеквівалентності повинна базуватися на вимірюванні концентрацій вихідної сполуки. Причиною цього є те, що C_{\max} вихідної сполуки зазвичай більш чутливе до виявлення відмінностей ступеня абсорбції між лікарськими засобами, ніж C_{\max} метаболіту.

Неактивні пролікарські засоби

Для неактивних пролікарських засобів (inactive pro-drugs) також рекомендується дослідження біоеквівалентності для вихідної сполуки. Активний метаболіт немає необхідності вимірювати. Проте деякі пролікарські засоби можуть мати низькі концентрації в плазмі і швидко виводитись, що ускладнює доведення біоеквівалентності для вихідної сполуки. В цьому випадку прийнятним є визначення біоеквівалентності для основного активного метаболіту без вимірювання концентрацій вихідної сполуки. В контексті цієї настанови, вихідна сполука може вважатися неактивним пролікарським засобом, якщо вона не має, або має низький вплив на клінічну ефективність.

Використання даних метаболітів, як заміна активної вихідної сполуки

Використання даних метаболітів, як заміни активної вихідної сполуки не рекомендується. Проте цей варіант розглядається, якщо заявник може адекватно обґрунтувати, що чутливість аналітичного методу вимірювання вихідної сполуки не може бути покращено і що не можливо надійно виміряти концентрацію вихідної сполуки після введення одноразової дози, беручи до уваги використання найвищої одноразової дози для дослідження біоеквівалентності. (див. також розділ 6.1.6). Зважаючи на останні розробки в біоаналітичній методології, рідко, коли вихідні речовини не можна виміряти достовірно і точно. Таким чином, очікується, що використання метаболіту як заміни активної вихідної сполуки може бути прийнятним лише у виняткових випадках. Коли використовуються дані метаболіту як заміна концентрацій активної вихідної сполуки в лікарському засобі, заявник повинен надати будь-які доступні дані, які показують, що дія метаболіту відображатиме вихідний лікарський засіб і що утворення метаболіту не пригнічується при терапевтичних дозах.

Енантіомери

Як правило, прийнятне використання ахіральних біоаналітичних методів. Проте, індивідуальні енантіомери слід вимірювати, коли виконані всі наступні умови:

- (1) енантіомери виявляють різну фармакокінетику
- (2) енантіомери виявляють виражену відмінність у фармакодинаміці
- (3) відмінність у ступені абсорбції (AUC) енантіомерів обумовлена різницею у швидкості абсорбції.

Індивідуальні енантіомери повинні також вимірюватися, якщо виконані або не відомі вищезазначені умови. Якщо один енантіомер фармакологічно активний, а інший неактивний або має незначний вплив на активність, досить довести біоеквівалентність для активного енантіомера.

Використання даних про екскрецію з сечею

Використання даних про екскрецію з сечею як заміна визначення концентрації в плазмі, може бути прийнятне, коли неможливо надійно виміряти профіль концентрація/час активної вихідної сполуки в плазмі. Проте, використання даних про екскрецію з сечею слід ретельно обґрунтувати в разі використання для оцінки максимуму вимірювання. Якщо можна визначити надійне значення C_{max} в плазмі, це слід об'єднати з даними про екскрецію з сечею, для оцінки біоеквівалентності. При використанні даних про екскрецію з сечею, заявник повинен представити будь-які доступні дані, які свідчать, що визначення в сечі повністю відображають визначення в плазмі.

Ендогенні речовини

Якщо досліджувана активна речовина є ендогенною, розрахунок фармакокінетичних параметрів слід проводити з використанням поправки вихідних даних (корекції базової лінії), так щоб розраховані фармакокінетичні параметри посилялися на додаткові концентрації, які забезпечуються властивостями організму. Введення надтерапевтичних доз можна розглядати для дослідження біоеквівалентності ендогенних лікарських засобів, за умови, що доза добре переноситься, а додаткові концентрації понад вихідних даних можуть бути надійно визначені. Якщо різниця у впливі після введення різних доз конкретної ендогенної речовини раніше не була встановлена, це слід продемонструвати або в ході пілотного дослідження або, як частину основного дослідження біоеквівалентності, використовуючи різні дози референтного лікарського засобу для забезпечення того, що доза, використана для порівняння біоеквівалентності, чутлива до виявлення потенційних відмінностей між лікарськими засобами.

Точний метод для поправки вихідних даних має бути заздалегідь визначений і обґрунтований в протоколі дослідження. Загалом, стандартний субтрактивний метод поправки вихідних даних означає або віднімання середнього значення індивідуальних ендогенних предозових концентрацій або віднімання індивідуальної ендогенної предозової AUC. У окремих випадках, коли спостерігається збільшення понад вихідні дані ендогенних рівнів, поправка вихідних даних може не знадобитися.

Для дослідження біоеквівалентності з ендогенними речовинами не можна безпосередньо оцінити, чи має місце вплив попередньої терапії (ефект переносу (carry-over effect)), тому необхідно забезпечити період «відмивання» достатньої тривалості.

6.1.6. Дозування, що підлягають дослідженню

Якщо заява подається на кілька дозувань випробовуваного лікарського засобу, може бути допустимим проведення дослідження біоеквівалентності тільки на одній або двох дозах залежно від пропорційності складу різних дозувань та інших питань, пов'язаних з лікарським засобом і описаних нижче. Вибір дозування, що використовується для доведення біоеквівалентності, залежить від лінійності фармакокінетики діючої речовини.

У випадку нелінійної фармакокінетики (тобто не пропорційне збільшення AUC при підвищенні дози) може бути відмінність між різними дозуваннями в чутливості вимірювання потенційних відмінностей між лікарськими засобами. У контексті цієї настанови фармакокінетика вважається лінійною, якщо різниця в середніх AUC, відкоригованих відносно дози становить не більше 25 % при порівнянні випробовуваного дозування (або дозування, яке планується для дослідження біоеквівалентності) і дозування для якого розглядається відмова проведення дослідження еквівалентності *in vivo*. Для оцінки лінійності заявник повинен критично розглянути всі доступні для загального користування дані, що стосуються пропорційності дозування. Оцінка лінійності буде розглядатися, коли відмінності AUC, скоригованої відносно дози, відповідають критерію $\pm 25\%$.

Якщо біоеквівалентність було доведено для дозування (-нь), яке (-і) найбільш чутливе (-і) до виявлення потенційних відмінностей між лікарськими засобами, для дослідження біоеквівалентності *in vivo* для іншого (-их) дозування (-нь) може використовуватись процедура відмови проведення дослідження еквівалентності *in vivo*.

Загальні критерії відмови проведення дослідження еквівалентності *in vivo*

Відсутність необхідності проведення дослідження еквівалентності *in vivo* може застосовуватись для додаткових дозувань, якщо виконуються наступні вимоги:

- а) лікарські засоби виробляються за допомогою одного й того ж технологічного процесу,
- б) якісний склад різних дозувань однаковий,
- в) склад дозувань кількісно пропорційний, тобто співвідношення між кількістю кожної допоміжної речовини та кількістю діючої речовини (-ин) однакове для всіх дозувань (для лікарських засобів з негайним вивільненням, це правило не потрібно виконувати для компонентів покриття, оболонок капсул, барвників та ароматизаторів).

Якщо є деякі відхилення від кількісно пропорційного складу, умова (в) вважається виконаною, якщо умова i) і ii) **або** i) і iii) нижче зазначена, застосовується до дозування, яке використовувалось для доведення біоеквівалентності, і дозування, для якого розглядається доказ пропорційності дозувань.

- i. кількість діючої речовини становить менше 5% від ваги ядра таблетки або ваги вмісту капсули
 - ii. кількість різних допоміжних речовин ядра або вмісту капсули однакова для розглянутих дозувань, і змінюється тільки кількість діючої речовини
 - iii. кількість наповнювача змінюється, щоб врахувати зміну кількості діючої речовини. Кількість інших допоміжних речовин ядра або вмісту капсули повинна бути однаковою для розглянутих дозувань
- г) відповідні дані порівняльних профілів розчинення *in vitro* повинні підтвердити адекватність відмови від досліджень *in vivo* на додаткове дозування (див. розділ 6.2).

Лінійна фармакокінетика

Для лікарських засобів, для яких виконані вище зазначені умови від а) до г), достатньо встановити біоеквівалентність тільки для одного дозування.

Як правило, дослідження біоеквівалентності слід проводити на максимальній дозі. Для лікарських засобів з лінійною фармакокінетикою і високою розчинністю діючої речовини (див. Додаток III), також прийнятний вибір дози меншої, ніж максимальна. Вибір меншого дозування можна також обґрунтувати, якщо максимальне дозування не можна вводити здоровим добровольцям з причин безпеки/переносимості. Крім того, якщо проблеми чутливості аналітичного методу перешкоджають досить точним вимірам концентрації в плазмі після одноразового введення максимального дозування, можна вибрати більш високу дозу (переважно використовуючи таблетки для багаторазового введення з максимальним дозуванням). Вибрана доза може бути вищою за максимальну терапевтичну дозу, за умови, що ця одноразова доза добре переноситься здоровими добровольцями, і немає жодних обмежень з абсорбції або розчинності при цій дозі.

Нелінійна фармакокінетика

Для лікарських засобів з нелінійною фармакокінетикою, яка характеризується більш, ніж пропорційним збільшенням в AUC зі збільшенням дози в діапазоні терапевтичної дози, дослідження біоеквівалентності, як правило, слід проводити для максимального дозування. Також, для лікарських засобів з лінійною фармакокінетикою, можна обґрунтувати меншу дозу, якщо максимальне дозування не можна вводити здоровим добровольцям з причин безпеки/переносимості. Крім того вищу дозу можна використовувати у разі проблем з чутливістю аналітичного методу згідно рекомендацій для засобів з лінійною фармакокінетикою (див. вище).

Для лікарських засобів з менш, ніж пропорційним збільшенням AUC зі зростаючою дозою в діапазоні терапевтичної дози біоеквівалентність, в більшості випадків, слід встановлювати як при максимальному, так і при

мінімальному дозуванні (або дозуванні в лінійному діапазоні), тобто в цій ситуації потрібно проводити два дослідження біоеквівалентності. Якщо нелінійність не спричинена обмеженою розчинністю, а, наприклад, насиченням транспортерами захоплення за умови виконання вищевказаних умов від а) до г), а випробовуваний і референтний лікарські засоби не містять будь-яких допоміжних речовин, які можуть вплинути на моторику шлунково-кишкового тракту або транспортні білки, то можливо проведення дослідження біоеквівалентності при мінімальному дозуванні (або дозуванні в лінійному діапазоні).

Вибір інших дозувань можна обґрунтувати, якщо існують проблеми аналітичної чутливості, що перешкоджають дослідженню при мінімальному дозуванні або, якщо максимальне дозування не можна вводити здоровим добровольцям з причин безпеки/переносимості.

Підхід брикетування

Коли необхідна оцінка біоеквівалентності на більш, ніж двох дозуваннях, наприклад, через відхилення від пропорційності складу, може використовуватися підхід брикетування. У цій ситуації може бути прийнятним проводити два дослідження біоеквівалентності, якщо вибрані дозування представляють екстремуми, наприклад, мінімальне і максимальне дозування або два дозування, що найбільш відрізняються за складом. Таким чином будь-які відмінності у складі для різних дозувань охоплюються двома проведеними дослідженнями.

Коли оцінка біоеквівалентності необхідна для двох дозувань, як у стані натщесерце, так і після вживання їжі для двох дозувань, через нелінійну абсорбцію або відхилення від пропорційного складу, достатньо оцінити біоеквівалентність натщесерце і після прийому їжі тільки для одного дозування. Відмова від дослідження або натщесерце або після їжі для інших дозувань повинна бути обґрунтована попередніми знаннями або фармакокінетичними даними досліджуваного дозування, як у стані натщесерце, так і після прийому їжі. Умова, вибрана (натщесерце або після прийому їжі) для тестування іншого (-их) дозування (-ь), повинна бути така, яка найбільш чутлива до виявлення відмінності між лікарськими засобами.

Фіксовані комбінації

Умови щодо пропорційності складу повинні виконуватися для всіх діючих речовин фіксованих комбінацій. Коли розглядається кількість кожної діючої речовини у фіксованій комбінації інша(-і) діюча(-і) речовина(-и) може розглядатися як допоміжна речовина. У разі двошарових таблеток кожен шар можна розглядати окремо.

6.1.7. Біоаналітична методологія

Біоаналітична частина досліджень біоеквівалентності повинна проводитися відповідно до принципів Належної лабораторної практики (GLP). Однак, біоаналітичні дослідження за участю людини не входять у сферу дії GLP. Місця проведення досліджень, на яких проводяться дослідження, не потребують моніторингу в рамках національної програми відповідності GLP.

Біоаналітичні методи, які використовуються мають бути належним чином охарактеризовані, повністю валідовані і задокументовані для того, щоб отримати вірогідні результати, які можуть бути задовільно інтерпретовані. У рамках дослідження слід проводити валідацію з використанням зразків контролю якості у кожній серії аналітичних дослідів.

До характеристик біоаналітичного методу, важливих для прийнятності його властивостей і вірогідності всіх результатів аналізу належать: селективність, нижня межа кількісного визначення, лінійність, правильність, прецизійність і стабільність.

Нижня межа кількісного визначення має становити $1/20$ від C_{\max} або нижче, оскільки пре-дозові концентрації мають визначатися при 5% від C_{\max} або нижче (див. розділ 6.1.8 Оцінка. Вплив попередньої терапії (ефекту переносу)).

Повторний аналіз досліджуваних зразків слід заздалегідь зазначити в протоколі дослідження (і/або СОПах) до реального початку аналізу зразків. Як правило, повторний аналіз досліджуваних зразків неприйнятний через фармакокінетичні причини. Це особливо важливо для дослідження біоеквівалентності, оскільки це може впливати на результат такого дослідження.

Аналітична частина дослідження має проводитися із засліпленням.

6.1.8. Оцінка

У дослідженнях біоеквівалентності, фармакокінетичні параметри, як правило, **не** повинні «підганятися» під відмінності кількісного вмісту діючої речовини в серії випробовуваного та референтного лікарських засобів. Однак, у окремих випадках, коли не можна визначити, що кількісний вміст діючої речовини в серії референтного лікарського засобу відрізняється менш, ніж на 5% від кількісного вмісту діючої речовини в серії випробовуваного лікарського засобу (див. розділ 6.1.2), можна прийняти поправку на склад. Якщо поправка на склад буде використовуватись, це необхідно заздалегідь вказати в протоколі і обґрунтувати включенням до протоколу результатів аналізу серії випробовуваного та референтного лікарських засобів.

Облік суб'єктів дослідження

В ідеалі всі суб'єкти дослідження, які приймали лікарські засоби, повинні включатися в статистичний аналіз. Однак, у перехресному випробуванні не слід оцінювати суб'єктів дослідження, отримані дані яких для випробовуваного та

референтного лікарських засобів не піддаються оцінці (або отримані дані, які не піддаються оцінці з одnodозового періоду у випробуванні з паралельними групами).

Дані, отримані від усіх суб'єктів дослідження, повинні оброблятися однаково. Неприпустимо, якщо в протоколі вказується, що «запасні» досліджувані будуть включатися в аналіз тільки, якщо вони необхідні у вигляді заміни інших досліджуваних, які були виключені. Слід планувати таким чином, щоб всі досліджувані, які приймали лікарські засоби будуть включені в аналіз, якщо тільки немає випадів з дослідження (drop-outs).

У дослідженнях з більш, ніж двома групами (two-arms) (напр., дослідження з трьома періодами, включаючи два референтних лікарських засоби, один із ЄС і другий з США, або дослідження з чотирма періодами, включаючи випробовуваний і референтний лікарські засоби, що приймаються натщесерце та після їжі) слід проводити аналіз для кожного порівняння, за винятком даних про процедури, які не значимі для розглянутого порівняння.

Причини для виключення

Об'єктивна оцінка результатів рандомізованих досліджень вимагає щоб для всіх суб'єктів дослідження усі процедури та підходи оцінки були однаковими. Ці правила не повинні залежати від процедури або результату. Тому рішення про виключення суб'єкта дослідження із статистичного аналізу необхідно робити перед біоаналізом.

В принципі будь-яка причина для виключення має силу за умови, якщо вона вказана в протоколі, а рішення про виключення вноситься перед біоаналізом. Однак, виключення даних слід уникати, оскільки потужність дослідження зменшується, і необхідно мінімум 12 суб'єктів, які піддаються оцінці.

Прикладами причин для виключення результатів, отриманих у суб'єкта під час дослідження в певний період, є такі явища як блювота та діарея, які можуть зробити профіль співвідношення концентрація в плазмі/час ненадійним. У виняткових випадках, причиною для виключення суб'єкта може бути супутнє лікування.

Дозволені причини для виключення повинні бути заздалегідь вказані в протоколі. Якщо одна з цих причин з'являється, це слід відзначити в CRF (індивідуальна реєстраційна картка) під час дослідження. Виключення суб'єктів дослідження на підставі цих заздалегідь визначених критеріїв має бути чітко описано і перераховано в звіті дослідження.

Виключення даних не прийнятне на підставі статистичного аналізу або тільки з фармакокінетичних причин, оскільки неможливо відрізнити ефекти складу від інших ефектів що впливають на фармакокінетику.

Винятками з цього є:

1) Суб'єкти з відсутністю концентрацій, що піддаються вимірюванню або тільки з дуже низькими концентраціями в плазмі для референтного лікарського засобу. Вважається, що суб'єкт має дуже низькі концентрації в плазмі, якщо його AUC становить менше 5% від середньо геометричної AUC для референтного лікарського засобу (яка повинна розраховуватися без включення даних від «відхиленого» суб'єкта). Виключення даних відповідно до цієї причини може бути прийнятним тільки в виняткових випадках і може ставити під питання валідацію дослідження.

2) Суб'єкти з ненульовими початковими (baseline) концентраціями $> 5\%$ від C_{\max} . Такі дані слід виключити з розрахунку біоеквівалентності (див. нижче Вплив попередньої терапії (ефект перносу)).

Для форм з негайним вивільненням вищесказане може бути результатом недотримання суб'єктом дослідження схеми прийому та недостатнього періоду «відмивки» відповідно, чого по можливості слід уникати, перевіряючи ротову порожнину суб'єктів після прийому лікарського засобу, щоб контролювати проковтування суб'єктами лікарського засобу і, передбачаючи дизайном дослідження достатній період «відмивки». Зразки, взяті у суб'єктів, виключених із статистичного аналізу, повинні аналізуватися, а результати мають бути представлені (див. нижче Представлення даних).

Як зазначено в розділі 6.1.4 $AUC_{(0-t)}$ повинна охоплювати, принаймні, 80% $AUC_{(0-\infty)}$. Суб'єкти не повинні виключатися із статистичного аналізу, якщо $AUC_{(0-t)}$ охоплює менше 80% від $AUC_{(0-\infty)}$, але, якщо відсоток менше 80% у більш, ніж 20% суб'єктів, тоді необхідно оцінити валідність дослідження. Цей підхід не застосовується, якщо період вибірки 72 години і більше, а $AUC_{(0-72 \text{ год})}$ використовується замість $AUC_{(0-t)}$.

Параметри, які будуть аналізуватися, і межі прийнятності

Параметри, які підлягають аналізу для дослідження біоеквівалентності при однократному введенні дози, є $AUC_{(0-t)}$ або, за необхідності, $AUC_{(0-72 \text{ год})}$, і C_{\max} . Для цих параметрів 90% довірчий інтервал для співвідношення випробовуваного й референтного лікарських засобів має бути в межах прийнятності від 80.00% до 125.00%. Щоб потрапити в межі прийнятності нижня межа повинна бути 80.00 % при округленні до двох знаків після коми, а верхня межа повинна бути 125.00 % при округленні до двох знаків після коми.

Для дослідження біоеквівалентності форм з негайним вивільненням у стійкому стані $AUC_{(0-\tau)}$ і $C_{\max,ss}$ повинні аналізуватися з використанням таких же самих допустимих меж.

У рідкісних випадках, коли використовуються дані екскреції з сечею, $A_e_{(0-t)}$ слід аналізувати з використанням вказаної вище допустимої межі для $AUC_{(0-t)}$. R_{\max} слід аналізувати, використовуючи такі ж самі допустимі межі як і для C_{\max} .

Статистична оцінка t_{\max} не потрібна. Однак, якщо швидке вивільнення заявляється як клінічно значиме й важливе для початку дії, або воно пов'язане з

побічними ефектами, не повинно бути ніякої очевидної відмінності в медіані t_{\max} і його мінливості між досліджуваним і референтним лікарськими засобами.

У деяких випадках для лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном може знадобитися звужити допустимі межі для AUC (див. розділ 6.1.9). Крім того, для високоваріабельних лікарських засобів в деяких випадках допустимі межі для C_{\max} можуть бути розширені (див. розділ 6.1.10).

Статистичний аналіз

Статистичний метод для оцінки біоеквівалентності ґрунтується на 90% довірчих інтервалах для співвідношення середніх геометричних (випробовуваний/референтний засіб) розглянутих параметрів.

Цей метод еквівалентний для двох одnobічних тестів при нульовій гіпотезі біонееквівалентності при 5% рівні значимості.

Фармакокінетичні параметри, розраховані на підставі визначення концентрації, необхідно аналізувати з використанням моделі ANOVA. Аналіз слід проводити після логарифмічного перетворення даних. Довірчий інтервал розходження між складами лікарських засобів за логарифмічно перетвореною шкалою отримують з використанням моделі ANOVA. Цей довірчий інтервал потім назад перетворюється для отримання бажаного довірчого інтервалу для співвідношення за оригінальною шкалою. Непараметричний аналіз не прийнятний.

Точна модель, яка буде використовуватися для аналізу, повинна заздалегідь вказуватися в протоколі. При статистичному аналізі слід брати до уваги джерела коливань, які, як можна обґрунтовано пропустити, впливають на зміну відгуку. Факторами, які використовуються в моделі ANOVA, звичайно є послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період і препарат. Для всіх умов бажано використовувати фіксовані ефекти, ніж випадкові ефекти.

Вплив попередньої терапії (ефект переносу)

Тест на вплив попередньої терапії не вважається значимим, і на підставі такого тесту не слід приймати будь-які рішення щодо аналізу (напр., аналізу тільки періоду 1). Можливий вплив попередньої терапії (ефекту переносу) можна безпосередньо розглядати при вивченні концентрацій у плазмі до прийому в періоді 2 (і пізніше, якщо необхідно).

Якщо є будь-які суб'єкти дослідження, для яких концентрація діючої речовини в пробі до введення препарату вище ніж 5% від значення C_{\max} для суб'єктів в цьому періоді, то статистичний аналіз варто проводити з даними, отриманими від суб'єктів, що випадають (excluded) для цього періоду. У другому періоді дослідження даний суб'єкт вилучається з аналізу. Дослідження не буде вважатися прийнятним, якщо ці виключення приведуть до участі менш, ніж 12 суб'єктів дослідження, які можна оцінювати. Цей підхід не застосовується до ендogenous лікарських засобів.

Двофазний дизайн

Прийнятно використовувати двофазний дизайн дослідження при спробі довести біоеквівалентність. Дослідження буде проведено для початкової групи суб'єктів дослідження та їхні дані аналізуватимуться. Якщо біоеквівалентність не буде доведена, можна набирати додаткову групу, а результати, отримані в обох групах, об'єднувати в остаточному аналізі. Якщо цей підхід приймається, необхідно вжити відповідні заходи для запобігання сукупної помилки експерименту типу I, а до початку дослідження слід чітко визначити критерії припинення експерименту. Аналіз даних першої фази слід розглядати як проміжний аналіз, а обидва аналізи слід проводити на скоригованих рівнях значимості (при довірчих інтервалах відповідно з використанням скоригованої ймовірності покриття, яка буде вищою ніж 90%). Наприклад, використання 94,12 % довірчого інтервалу для фази 1 і об'єднаних даних, отриманих у фазі 1 і фазі 2, може бути прийнятним, але є багато інших варіантів довірчого інтервалу, і вибір альфа для проміжного аналізу залишається за компанією (спонсором). План використання підходу двофазного дизайну повинен бути заздалегідь визначений у протоколі поряд з корегованими рівнями значимості, які будуть використовуватися для кожного з аналізів.

При аналізі об'єднаних даних, отриманих у двох фазах, в модель ANOVA слід включати тривалість фази.

Представлення даних

Всі дані індивідуальних концентрацій і фармакокінетичні параметри повинні бути перераховані за складом разом із загальною статистикою, такою як середнє геометричне, медіана, середнє арифметичне, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, мінімум і максимум. Індивідуальні криві концентрація/час в плазмі повинні бути представлені в лінійно/лінійній та логарифмічно/лінійній шкалі. Необхідно вказувати метод, який використовується для отримання фармакокінетичних параметрів з вихідних даних. Необхідно зазначати кількість точок кінцевої логарифмічно/лінійної фази, що використовуються для оцінки константи елімінації (яка необхідна для надійної оцінки AUC_{∞}).

Для фармакокінетичних параметрів, які піддаються статистичному аналізу, повинні бути представлені точкова оцінка і 90% довірчий інтервал для співвідношення випробовуваний і референтний лікарські засоби.

Необхідно представити таблиці ANOVA, що включають відповідні статистичні тести всіх ефектів в моделі.

Звіт повинен бути достатньо докладним для повторення фармакокінетичного та статистичного аналізу, наприклад, необхідно надати дані по дійсному часу відбору зразків крові після отримання дози, концентрації лікарських засобів, дані щодо отриманих показників фармакокінетичних параметрів для кожного суб'єкта в кожний період та представити схему рандомізації.

Необхідно повністю документувати суб'єктів, що вибули чи були виключені з дослідження. Якщо є дані концентрацій та фармакокінетичних параметрів таких суб'єктів, їх необхідно представити в окремих списках, але включити в загальну статистику.

Біоаналітичний метод необхідно задокументувати в валідаційному звіті перед дослідженням. Біоаналітичний звіт також необхідно надавати. Біоаналітичний звіт має включати короткий опис біоаналітичного методу, що використовується у дослідженні і результати всіх калібровочних стандартів і зразків контролю якості. Необхідно представити репрезентативну кількість хроматограм або інші вихідні дані, включаючи весь діапазон концентрацій для всіх зразків калібровочних стандартів і зразків контролю якості, а також аналізованих зразків. Дані повинні включати всі хроматограми, принаймні 20% суб'єктів із зразками контролю якості та стандартними зразками для послідовностей дослідів, включаючи цих суб'єктів.

Якщо для певного складу при певному дозуванні були проведені численні дослідження, деякі з яких продемонстрували біоеквівалентність, а деякі з яких ні, всі дослідження повинні розглядатися в цілому. Необхідно розглядати тільки відповідні дослідження, як зазначено в розділі 6.1. Наявність дослідження, яке доводить біоеквівалентність не означає, що ті дослідження, які не доводять біоеквівалентність, можуть відкидатися. Заявник повинен ретельно розглянути результати та обґрунтувати, що заявлена біоеквівалентність була доведена. Крім того, при необхідності комбінований аналіз всіх досліджень може бути наданий як додаток до аналізу окремого дослідження. Неприйнятно збирати разом дані досліджень, які не доводять біоеквівалентність за відсутності дослідження, яке доводило б біоеквівалентність.

6.1.9. Лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном

Для лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном (NTIDs), інтервал прийнятності для AUC повинен бути звужений до 90.00-111.11%. Якщо значення C_{max} є важливим для безпеки, ефективності або рівня моніторингу препарату, інтервал прийнятності 90.00-111.11% також необхідно застосовувати до цього параметра. Неможливо визначити ряд критеріїв для препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном (NTIDs), тому необхідно приймати рішення на підставі клінічних даних для кожного конкретного випадку, якщо діюча речовина є NTID.

6.1.10. Високоваріабельні діючі речовини або лікарські засоби

Високоваріабельні лікарські засоби (HVDP) це такі, у яких внутрішньосуб'єктна варіабільність параметра(*iv*) абсорбції становить більш ніж 30%. Якщо заявник припускає, що лікарський засіб може розглядатися як

високоваріабельний у швидкості і/або ступені абсорбції, може проводитися дослідження з перехресним повторним дизайном (*replicate cross-over design*).

Ті HVDP, для яких більша різниця у значенні C_{max} , вважається клінічно незначущою на підставі переконливого клінічного обґрунтування, можуть розглядатися з розширеним діапазоном прийнятності. Якщо це має місце, критерії прийнятності для C_{max} можуть бути максимально розширені до 69.84 - 143.19%. Для обґрунтування розширення критеріїв прийнятності, дослідження біоеквівалентності має проводитись з повторним дизайном і в цьому дослідженні має бути продемонстровано, що внутрішньособ'єктна варіабельність для C_{max} референтного лікарського засобу складає $> 30\%$.

Заявник має довести, що наведена внутрішньособ'єктна варіабельність надійно розрахована і не є результатом обчислення випадкових значень. Обґрунтування щодо розширення інтервалу прийнятності має бути попередньо наведено у протоколі.

Ступінь розширення діапазону прийнятності визначається на підставі внутрішньособ'єктної варіабельності, яка спостерігається у дослідженні біоеквівалентності, з використанням масштабованої середньої біоеквівалентності (SABE), яка визначається рівнянням $(U,L) = \exp(\pm k \cdot s_{wr})$, де U – верхня межа діапазону прийнятності, L- нижня межа діапазону прийнятності, k - регулююча константа, яка становить 0.760 і s_{wr} - внутрішньособ'єктне стандартне відхилення логарифмічно перетворених величини C_{max} референтного лікарського засобу. В таблиці наведено приклади того, як різні рівні варіабельності приводять до різних меж прийнятності з застосуванням цієї методології.

Внутрішньособ'єктна варіабельність (CV) (%)*	Нижня межа	Верхня межа
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥ 50	69.84	143.19

$$* CV(\%) = 100\sqrt{e^{s_{wr}^2} - 1}$$

Співвідношення середнього геометричного (GMR) повинно знаходитися в межах звичайного діапазону прийнятності 80.00-125.00%.

Можливість розширити критерії прийнятності на підставі високої варіабельності у суб'єкта не застосовується до AUC. Для AUC межі прийнятності повинні залишатися на рівні 80.00-125.00% незалежно від варіабельності.

Припустимо застосовувати 3-х періодну або 4-х періодну перехресну схему в дослідженні з повторним дизайном.

6.2. Тести на розчинення in vitro

Загальні аспекти досліджень розчинення in vitro коротко описані в додатку А, включаючи основні вимоги використання фактора подібності (f_2 -тест).

6.2.1. Розчинення in vitro як доповнення до дослідження біоеквівалентності

Результати тестів розчинення in vitro у трьох різних буферах (зазвичай рН 1.2, 4.5 та 6.8) та середовищі розчинення лікарського засобу (середовище для контролю якості), отримані з серій випробовуваного і референтного лікарських засобів, що використовувалися для досліджень біоеквівалентності, необхідно відобразити у звіті. Деякі лікарські форми, такі як таблетки дисперговані в ротовій порожнині (ODT) можуть вимагати досліджень з використанням різних експериментальних умов. Результати слід надавати у вигляді профілів, що відображають залежність кількості розчиненої речовини (у відсотках від кількості, зазначеної на етикетці) від часу, вказуючи середні показники та загальну статистику.

Якщо інше не обґрунтовано, показники розчинення in vitro для лікарського засобу мають бути отримані на підставі профілю розчинення серії, що була визначена як біоеквівалентна відносно референтного препарату (див. додаток А).

У випадку, якщо результати порівняльного розчинення in vitro біосерій не відображають біоеквівалентність, яку продемонстровано in vivo, останнє переважає. Проте можливі причини розбіжності необхідно розглянути й обґрунтовувати.

6.2.2. Розчинення in vitro як підтвердження відсутності необхідності проведення дослідження in vivo для додаткових дозувань

Відповідні випробування на розчинення in vitro можуть підтверджувати або бути причиною відмови від проведення дослідження біоеквівалентності in vivo. Відповідно, розчинення має проводитися при різних значеннях рН, як зазначено у попередньому розділі (звичайно рН 1.2, 4.5, і 6.8), якщо не обґрунтовано інше. Подібність профілів розчинення in vitro (див. додаток А) має бути продемонстровано за всіх умов у межах заявлених серій лікарських засобів, тобто між додатковими дозуваннями і дозуванням (ями) (тобто серією (іями), що використовуються для дослідження біоеквівалентності.

При показниках рН, при яких умови розчинення не можуть бути виконані для всіх дозувань, розчинення in vitro може відрізнитись для різних дозувань. Проте, у такому випадку, порівняння з відповідним дозуванням референтного лікарського засобу повинно підтверджувати, що цей факт стосується діючої

речовини, а не складу. Також заявник може продемонструвати подібність профілів при однаковому дозуванні (наприклад, можливість порівняння двох таблеток по 5 мг і однієї таблетки по 10 мг).

6.3. Звіт про результати досліджень

6.3.1. Звіт про результати дослідження біоеквівалентності

Звіт про дослідження біоеквівалентності повинен містити всю документацію щодо протоколу, проведення та оцінки дослідження. Він має бути написаний відповідно до керівництва ІСН Е3 і підписаний дослідником згідно додатку 1 Директиви 2001/83/ЕС з внесеними змінами [та вимогами чинного законодавства України](#).

Слід зазначити повне ім'я відповідального дослідника (дослідників), місце і період проведення дослідження. Сертифікати аудитів, якщо є, повинні включатися в звіт.

Звіт дослідження біоеквівалентності повинен містити доказ того, що вибір референтного лікарського засобу проведений відповідно до статті 10 (1) та статті 10 (2) Директиви 2001/83/ЕС з внесеними змінами [та вимог чинного законодавства України](#). Слід включити у звіт дані про назву референтного лікарського засобу, його дозування, лікарську форму, номер серії, виробника, термін придатності і країну закупівлі.

Повинна надаватися назва і склад випробовуваного лікарського засобу (ів), що використовуються в дослідженні. Необхідно вказати розмір і номер серії, дату виробництва і, якщо можливо, термін придатності випробовуваного лікарського засобу.

Сертифікати аналізу серій референтного і випробовуваного лікарських засобів, що використовуються в дослідженні, мають міститися в додатку до звіту дослідження.

Отримані дані концентрацій, фармакокінетичні дані та дані статистичного аналізу мають бути представлені детально, як описано вище (розділ 6.1.8 Оцінка).

6.3.2 Інші дані, які повинні включатися до заяви

Заявник зобов'язаний подати підписану заяву, яка підтверджує, що випробовуваний лікарський засіб має той самий кількісний склад та виробляється за тим самим виробничим процесом, як і лікарський засіб, який поданий для одержання реєстраційного посвідчення. Необхідно надати підтвердження, що випробовуваний лікарський засіб вже масштабовано у виробництві. Повинні бути представлені дані порівняння профілів розчинення (див. розділ 6.2).

Валідаційний звіт біоаналітичної методики необхідно включити в модуль 5 реєстраційного досьє.

Досить детальні дані для можливого повторення фармакокінетичного та статистичного аналізу, наприклад, дані про дійсний час відбору проб крові, отримані концентрації діючої речовини, показники фармакокінетичних параметрів для кожного суб'єкта в кожний період і схема рандомізації, повинні бути доступні у відповідному електронному форматі (наприклад, відокремлені комою і пробілом текстові файли або в форматі Excel) для надання за вимогою.

6.4. Заяви на внесення змін

Якщо змінюється склад лікарського засобу порівняно із затвердженим, або метод виробництва був змінений таким чином, що може впливати на біодоступність, необхідне проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo*, якщо інше не обґрунтовано. Будь-яке представлене обґрунтування має базуватися на загальних міркуваннях, наприклад згідно з додатком В, або на прийнятному рівні А кореляції *in vitro* / *in vivo*, яка була встановлена (див. CPMP/QWP/604/96).

У випадках, якщо біодоступність лікарського засобу, який змінюється, була досліджена і прийнятний рівень А кореляції між дією *in vivo* і розчиненням *in vitro* було встановлено, немає необхідності доведення біоеквівалентності *in vivo*, якщо профіль розчинення *in vitro* нового лікарського засобу є подібний з профілем розчинення вже затвердженого лікарського засобу за однакових умов дослідження, які використовувались для встановлення кореляції (див. додаток А).

Для змін лікарських засобів, що було затверджено згідно зі статтею 8 (3), 10а, 10б або 10с Директиви 2001/83/ЕС з внесеними змінами, референтним лікарським засобом для дослідження біоеквівалентності і кінетики розчинення зазвичай є затверджений лікарський засіб, який присутній на ринку на теперішній час з відповідним виробничим процесом, пакуванням, тощо.

Якщо зміни вносяться для генеричного або гібридного лікарського засобу, порівняльним лікарським засобом для дослідження біоеквівалентності повинна бути, як правило, доступна на ринку серія референтного лікарського засобу. Якщо даний референтний лікарський засіб відсутній на ринку, порівняння з попереднім складом (генеричного або гібридного лікарського засобу) може бути прийнятними, якщо це обґрунтовано. Для змін, які не потребують дослідження біоеквівалентності, необхідно дотримуватися рекомендацій та вимог, що зазначені в інших діючих регуляторних керівництвах.

Додаток А

Випробування на розчинення і порівняння профілів розчинення

1. Загальні аспекти проведення випробування на розчинення по відношенню до біодоступності

У ході розробки лікарського засобу випробування на розчинення використовуються як метод ідентифікації факторів складу препарату, що впливають і можуть чинити вирішальну дію на біодоступність лікарського засобу. Як тільки визначені склад і процес виробництва, випробування на розчинення використовується для контролю якості серій, виготовлених при масштабуванні процесу, і промислових серій, щоб забезпечити впевненість як у сталості від серії до серії, так і в тому, що профілі розчинення залишаються подібними до профілів розчинення серій, використовуваних для основних клінічних випробувань. Крім того випробування на розчинення в деяких випадках може використовуватися для відмови від досліджень біоеквівалентності. Таким чином випробування на розчинення можуть служити для декількох цілей:

i – контроль якості продукту

- для отримання інформації про серії випробовуваного лікарського засобу, що використовуються в дослідженнях біодоступності/біоеквівалентності та основних клінічних дослідженнях відповідно до специфікації контролю якості;
- використання для контролю якості як спосіб доказу стабільності та надійності виробничого процесу;
- для отримання інформації про референтний лікарський засіб, що використовується в дослідженнях біодоступності/біоеквівалентності та основних клінічних дослідженнях.

ii – висновок щодо заміни досліджень біоеквівалентності

- для доказу подібності між різними складами випробовуваного лікарського засобу та референтним лікарським засобом (відмова від досліджень *in vivo* наприклад, внесення змін, зміни в складі під час розробки та генеричних лікарських засобів; див. розділ 6.2 та додаток В);
- для збору інформації про сталість від серії до серії лікарських засобів (випробовуваного і референтного), які будуть використані при виборі прийнятних серій для дослідження *in vivo*.

Методологія проведення випробування має відповідати загальним та/або спеціальним фармакопейним вимогам. У разі якщо такі вимоги є неприйнятними та/або не відображають розчинення *in vivo* (тобто біорелевантність), можуть бути розглянуті альтернативні методи, якщо обґрунтовано, що вони є селективними та дозволяють розрізнити серії з прийнятними і неприйнятними характеристиками *in vivo*. Поточна інформація,

що включає взаємодію характеристик на основі БСК класифікації і лікарської форми повинна завжди розглядатися.

Повинно бути достатньо точок відбору зразків для отримання значущих профілів розчинення, принаймні через кожні 15 хвилин. Рекомендується проводити більш частий відбір зразків під час періоду найбільших змін в профілі розчинення. Для швидкорозчинних лікарських засобів, якщо повне розчинення відбувається протягом 30 хвилин, може бути необхідний відповідний профіль шляхом відбору зразків через кожні 5-10 хвилин.

Обґрунтовано припускати, що не буде будь-яких проблем з біодоступністю, якщо діюча речовина вважається швидкорозчинною, данне дозування швидко розчиняється у фізіологічному діапазоні рН і відомо, що допоміжні речовини не впливають на біодоступність. І навпаки, мірою обмеження швидкості абсорбції може бути розчинення лікарської форми, якщо діюча речовина має обмежену або погану розчинність. Це також має місце, якщо допоміжні речовини контролюють вивільнення і послідовне розчинення діючої речовини. У таких випадках рекомендується оцінити різні умови дослідження та необхідно проводити відповідний відбір зразків.

2. Подібність профілів розчинення

Дослідження подібності профілів розчинення і будь-які висновки, отримані з результатів (наприклад, обґрунтування для відмови від проведення досліджень *in vivo*), можуть вважатися прийнятними, тільки якщо профіль розчинення був задовільно охарактеризований, використовуючи достатню кількість точок відбору проб.

Для складів з негайним вивільненням на додаток до керівництва, яке надано вище у розділі 5, порівняння у точці 15 хвилин є важливим, якщо повне розчинення досягається до спорожнення шлунку.

Якщо більш ніж 85% лікарського засобу розчиняється протягом 15 хвилин, профілі розчинення можуть прийматися як подібні без подальшої математичної оцінки.

У разі якщо більш ніж 85% не розчиняється за 15 хвилин, а розчиняється протягом 30 хвилин, то потрібні, принаймні, три точки відбору зразків: перша точка до 15 хвилин, друга - в 15 хвилин і третя, коли вивільнення досягає 85 %.

Для лікарських засобів з модифікованим вивільненням, необхідно дотримуватися рекомендації, які наводяться у відповідному керівництві.

Подібність профілів розчинення може бути встановлена за допомогою обчислення коефіцієнта подібності f_2 , наприклад, як описано нижче:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

У цьому рівнянні:

f_2 – фактор подібності,

n – кількість точок контролю,

$R(t)$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній точці контролю референтного лікарського засобу після початку дослідження;

$T(t)$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній точці контролю випробовуваного лікарського засобу після початку дослідження.

Для референтного та випробовуваного лікарських засобів має визначатися кількість діючої речовини у відсотках від вказаного на упаковці.

Оцінка фактора подібності ґрунтується на таких умовах:

- не менше трьох точок контролю (не враховуючи нульову);
- точки контролю для випробовуваного і референтного лікарських засобів повинні бути однаковими;
- по 12 зразків в кожній точці контролю для випробовуваного і референтного лікарських засобів;
- після розчинення 85% діючої речовини з лікарського засобу до уваги беруться значення тільки в одній точці контролю;
- відносне стандартне відхилення або коефіцієнт варіації для кожного лікарського засобу повинні бути менше 20% у першій точці контролю і не більше 10%, починаючи з другої і до останньої точки контролю.

Профілі розчинення вважаються подібними, якщо фактор подібності $f_2 \geq 50$.

Якщо коефіцієнт подібності f_2 не є відповідним, тоді подібність може бути встановлена шляхом порівняння результатів, отриманих модельно-залежними і модельно-незалежними методами, наприклад, за допомогою статистичного

порівняння параметрів функції Вейбулла або шляхом розрахунку кількості речовини (у відсотках), розчиненої в певні моменти часу.

Альтернативні методи обчислення фактора подібності f_2 для демонстрації подібності профілів розчинення вважаються прийнятними, якщо вони статистично валідовані і задовільно обґрунтовані.

Межі прийнятності подібності повинні бути попередньо визначені і обґрунтовані, а різниця має складати не більше ніж 10%. Крім того, варіабельність даних розчинення випробовуваного і референтного лікарських засобів повинна також бути подібною, проте нижча варіабельність випробовуваного лікарського засобу може допускатися.

Необхідно представити валідацію статистичного програмного забезпечення.

Потрібно надати чіткий опис та докладні дані щодо умов проведення випробувань з відповідними зведеними таблицями.

Додаток Б

Вимоги дослідження біоеквівалентності для різних лікарських форм

Незважаючи на те, що дана настанова стосується лікарських засобів негайного вивільнення, Додаток Б надає загальні вказівки дослідження біоеквівалентності для інших видів лікарських форм і для специфічних лікарських форм негайного вивільнення.

Коли випробовуваний лікарський засіб містить різну сіль, простий ефір, складний ефір, ізомер, суміш ізомерів, комплекс або похідні активної субстанції порівняно з референтним лікарським засобом, біоеквівалентність необхідно доводити шляхом проведення досліджень *in vivo*. Проте, коли діюча речовина для випробовуваного та референтного лікарських засобів однакова (або містить солі з подібними властивостями, як визначено в Додатку В, розділ III), дослідження біоеквівалентності *in vivo* в деяких випадках може бути не потрібним як описано нижче і в Додатку В.

Пероральні лікарські дозовані форми системної дії з негайним вивільненням

Для лікарських дозованих форм, таких як таблетки, капсули та пероральні суспензії, дослідження біоеквівалентності необхідне, крім тих випадків коли прийнятна процедура відмови проведення дослідження еквівалентності *in vivo* (див. Додаток В). Для таблеток диспергованих у ротовій порожнині та пероральних розчинів застосовують вимоги, наведені нижче.

Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині

Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині (ODT) – це лікарська форма, яка швидко диспергується у ротовій порожнині. Для таблеток, диспергованих в ротовій порожнині, розташування в роті та час контакту може бути критичним у випадках, коли діюча речовина розчиняється в ротовій порожнині й може абсорбуватися безпосередньо через слизову оболонку щік. Також, залежно від складу препарату, може відбуватися послідовна абсорбція зі шлунково-кишкового тракту. Якщо може бути продемонстровано, що діюча речовина не абсорбується в ротовій порожнині, а повинна проковтнутися, й абсорбуватися через шлунково-кишковий тракт, тоді препарат може розглядатися за процедурою біоєвейвер за БСК (див. Додаток В). Якщо це не можливо продемонструвати, біоеквівалентність необхідно оцінювати по дослідженнях на людях.

Якщо таблетки, дисперговані у ротовій порожнині, є додатковою лікарською формою до іншого перорального складу, рекомендується проведення 3-х періодного дослідження для оцінки застосування диспергової таблетки в ротовій порожнині з/або без супутнього прийняття рідини. Однак

якщо біоеквівалентність між таблетками, диспергованими у ротовій порожнині, прийнятими без води й референтним лікарським засобом, прийнятим з водою, демонструється в 2-х періодному дослідженні, може передбачатися біоеквівалентність таблеток, диспергованих у ротовій порожнині, прийнятих з водою.

Якщо таблетки, дисперговані в ротовій порожнині, є генериком/гібридом до вже затвердженого референтного лікарського засобу, застосовуються такі рекомендації щодо дизайну дослідження:

- прийом препарату під час дослідження біоеквівалентності може проводитися без води в разі, коли референтний лікарський засіб може прийматися з або без води відповідно до інструкції для медичного застосування референтного лікарського засобу, оскільки такі умови найбільш відповідають прийому препарату. Це особливо важливо, якщо діюча речовина може розчинятися й частково абсорбуватися в ротовій порожнині. Якщо біоеквівалентність доведена при прийомі генеричного та референтного лікарських засобів без води, біоеквівалентність можливо очікувати, коли препарати приймається з водою.

- якщо референтний лікарський засіб приймається тільки одним способом (наприклад, тільки з водою) біоеквівалентність повинна бути продемонстрована в таких же умовах (звичайно 2-х періодний перехресний дизайн).

- якщо референтний лікарський засіб приймається тільки одним способом (наприклад, тільки з водою), а випробовуваний препарат призначений для додаткових умов прийому (наприклад, без води), біоеквівалентність повинна бути продемонстрована з урахуванням усіх умов (3 умови, 3-х періодний, з 6 послідовностями дизайн).

При проведенні досліджень вивчення біодоступності/біоеквівалентності таблеток диспергованих в ротовій порожнині при прийомі препарату без води, рекомендується зволожити ротову порожнину ковтаючи 20 мл води безпосередньо перед застосуванням препарату. Не рекомендується приймати рідину раніше, ніж через годину після прийому препарату.

Дизайн дослідження пероральних лікарських засобів, таких як дисперговані в ротовій порожнині плівки, таблетки або плівки для повільного розчинення в щічній кишені, сублінгвальні таблетки й жувальні таблетки може бути вибрано відповідно до рекомендацій для таблеток диспергованих в ротовій порожнині. Дослідження біоеквівалентності повинні проводитися відповідно до умов прийому лікарського засобу, викладених в інструкції для медичного застосування.

Пероральні розчини

Якщо випробовуваний лікарський засіб є водним розчином для перорального застосування і час прийому та склад активної субстанції такий же як і у референтного лікарського засобу, дослідження біоеквівалентності може бути відхилене. Якщо допоміжні речовини можуть впливати на проходження в

шлунково-кишковому тракту (наприклад, сорбіт, маніт, тощо), абсорбцію (наприклад, сурфактанти або допоміжні речовини, які можуть вплинути на транспортний білок), розчинність *in vivo* (наприклад, співрозчинники) або *in vivo* стабільність діючої речовини, дослідження біоеквівалентності повинно проводитися, якщо відмінності в кількості цих допоміжних речовин не можуть бути адекватно обґрунтовані шляхом посилення на інші дані. Для подібності допоміжних речовин у пероральних розчинів застосовуються такі ж вимоги як і для процедури біоетвер за БСК (див. Додаток В, розділ IV.2 Допоміжні речовини).

У тих випадках, де випробовуваний лікарський засіб є пероральним розчином, який має бути біоеквівалентним до іншої лікарської форми з негайним вивільненням для перорального застосування, необхідно проведення дослідження біоеквівалентності.

Фіксовані комбінації / багатокомпонентні лікарські засоби

Вимоги до дослідження біоеквівалентності регулюються в керівництві «Керівні вказівки клінічних досліджень фіксованих комбінацій лікарських засобів» («Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products»). Умови для можливості проведення біоетвер для багатокомпонентних лікарських засобів представлені в Додатку В, розділ V.

Не пероральні лікарські засоби негайного вивільнення системної дії

Цей розділ включає, наприклад, ректальні лікарські засоби. В основному дослідження біоеквівалентності необхідне. Процедура відмови від проведення дослідження *in vivo* може застосовуватися у випадку дослідження розчину, який містить активну діючу речовину у тій же концентрації, що і затверджений розчин з однаковим якісним і подібним кількісним складом допоміжних речовин (умови для пероральних розчинів можуть використовуватися в цих випадках).

Парентеральні розчини

Дослідження біоеквівалентності, як правило не потрібні, якщо випробовуваний лікарський засіб вводиться як водний внутрішньовенний розчин, що містить таку ж активну речовину, що і референтний лікарський засіб. Якщо будь-які допоміжні речовини взаємодіють з діючою речовиною (наприклад, утворюють комплекс) або інакше впливають на розподіл діючої речовини, потрібне дослідження біоеквівалентності, якщо не доведено, що випробовуваний і референтний лікарські засоби містять допоміжні речовини в

подібній кількості, а також будь-яка невідповідність в кількості допоміжних речовин не впливає на фармакокінетику діючої речовини.

Для парентеральних лікарських засобів, наприклад, що вводяться внутрішньом'язово або підшкірно, якщо випробовуваний лікарський засіб відноситься до одного з типу (водний чи олійний), містить однакову концентрацію тієї ж активної діючої речовини і має ті ж самі допоміжні речовини в однаковій кількості, що і референтний лікарський засіб, дослідження біоеквівалентності не є необхідними. Крім того, дослідження біоеквівалентності не є необхідними для водних парентеральних розчинів, якщо допоміжні речовини містяться в дуже схожій кількості та коли доведено, що допоміжні речовини не впливають на в'язкість.

Ліпосомні, міцелеформуючі та лікарські форми у формі емульсій для внутрішньовенного введення

Ліпосомні лікарські форми: Фармакокінетичні питання пов'язані з ліпосомними складами для внутрішньовенного введення, потребують спеціального розгляду, що не представлені в даній настанові.

Емульсії: емульсії звичайно не розглядають для процедури відмови від досліджень біоеквівалентності *in vivo*.

Проте склад емульсії може вважатися прийнятним для відмови від досліджень біоеквівалентності *in vivo*, якщо:

- (а) лікарський засіб не призначений для контролю вивільнення чи розподілу
- (б) метод і швидкість введення являється такою ж, як і у затвердженого на даний час референтного лікарського засобу

В цих випадках якісний та кількісний склад генеричного лікарського засобу повинен бути якісно та кількісно однаковим із референтним лікарським засобом, і необхідно представляти задовільні дані для демонстрації фізико-хімічних характеристик лікарської форми, включаючи розмір розподілу дисперсної ліпідної фази, та наприклад, поверхневі властивості емульсії, такі як дзета-потенціал та реологічні властивості.

Ліпіди для внутрішньовенного парентерального введення можуть не потребувати дослідження еквівалентності *in vivo*, якщо представлені задовільні дані порівняльних фізико-хімічних характеристик. Відмінність в складі повинна бути обґрунтована з урахуванням основних властивостей і терапевтичних цілей таких лікарських форм.

Міцелеформуючі склади: розчини міцел для внутрішньовенного введення вважаються комплексними розчинами і тому зазвичай потребують дослідження еквівалентності *in vivo*.

Проте дослідження еквівалентності *in vivo* для розчинів міцел можуть не проводитися, якщо:

а) відбувається швидкий розподіл міцел при розведенні лікарського засобу та їх вивільнення чи розподіл не є контрольованим;

б) метод і швидкість введення являються такими ж, як і у затвердженого на даний час референтного лікарського засобу.

в) допоміжні речовини не впливають на розподіл лікарського засобу.

У цих випадках якісний та кількісний склад міцел безпосередньо перед вживанням повинен бути однаковим із затвердженим на даний час референтним препаратом, і необхідно представляти задовільні дані для демонстрації подібності фізико-хімічних характеристик. Повинні також враховуватися критичні концентрації міцел, здатність складу до розчинення, наявність вільної та зв'язаної діючої речовини та розмір міцел. Не повинно бути змін в кількості або типі поверхнево-активних речовин.

Це також застосовується у випадку незначних змін в кількісному чи якісному складі, при умові, що не включаються будь-які зміни в кількості чи типі поверхнево-активних речовин.

Лікарські форми з модифікованим вивільненням системної дії

Лікарські форми системної дії з модифікованим вивільненням і трансдермальні лікарські форми

Вимагаються дослідження біоеквівалентності у відповідності з настановою «Лікарські форми з модифікованим вивільненням системної дії і трансдермальні лікарські форми: Розділ II (Фармакокінетичне та Клінічне дослідження)» (CPMP/EWP/280/96) («Guideline on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)») та в разі зміни, відповідно до чинної.

Внутрішньом'язові і підшкірні лікарські форми з модифікованим вивільненням

Для суспензій або комплексів чи будь-якого виду матриці, які призначені для відстроченого чи пролонгованого вивільнення діючої речовини для в/м чи п/ш введення, демонстрацію біоеквівалентності необхідно проводити дотримуючись правил для лікарських форм з модифікованим вивільненням для позасудинного застосування, наприклад, трансдермальні лікарські форми, відповідно до діючої настанови.

Лікарські засоби місцевої дії та місцевого застосування

Для лікарських засобів місцевого застосування (після перорального, назального, інгаляційного, офтальмологічного, дерматологічного, ректального, вагінального і т.п. застосування), що діють у місці застосування, рекомендації

можна знайти в настановах (CPMP/EWP/4151/00 rev 1, CPMP/EWP/239/95) *та в разі зміни, у чинних керівництвах.*

Відмова від необхідності проведення дослідження *in vivo* може бути прийнятною у випадку розчинів, наприклад, очні краплі, назальні спреї або примочки, якщо випробовуваний лікарський засіб відноситься до однакового типу розчину (водний чи олійний), та містить однакову концентрацію такої ж субстанції діючої речовини, що і референтний лікарський засіб. Незначні відхилення в складі допоміжних речовин можуть бути прийнятними, якщо важливі фармацевтичні властивості випробовуваного та референтного лікакарських засобів є ідентичними або по суті аналогічними. Будь-які кількісні та якісні відмінності в допоміжних речовинах повинні бути задовільно обґрунтовані з точки зору впливу на терапевтичну еквівалентність. Метод та спосіб введення повинні бути такими самими як і для референтного лікарського засобу, якщо інше не обґрунтовано.

Кожного разу, коли в результаті впливу від місцевого застосування лікарського засобу виникає ризик системних побічних реакцій, системний вплив має бути визначено. Повинно бути продемонстровано, що системний вплив випробовуваного лікарського засобу не більший ніж у референтного лікарського засобу, тобто верхня межа 90 % довірчого інтервалу не перевищує верхньої межі прийнятності біоеквівалентної - 125.00.

Гази

Якщо лікарський засіб знаходиться у вигляді газу для інгаляцій, не потрібно проводити дослідження біоеквівалентності.

Додаток В

Біовейвер на основі БСК

I. Вступ

Підхід біовейвера на підставі БСК призначений для зменшення кількості досліджень біоеквівалентності *in vivo*, тобто він може розглядатися як заміна досліджень біоеквівалентності *in vivo*. Дослідження біоеквівалентності *in vivo* можуть не проводитися, якщо припущення про еквівалентність *in vivo* може бути обґрунтовано задовільними даними *in vitro*.

Застосування процедури біовейвер на підставі БСК обмежується високорозчинними діючими речовинами, з відомою абсорбцією у людини, які не мають вузького терапевтичного індексу (див. розділ 6.1.9). Біовейвер застосовується для лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування, що мають однакову лікарську форму. В той же час, процедура біовейвер не застосовується для сублінгвальних, букальних лікарських засобів і лікарських засобів з модифікованим вивільненням. Для лікарських засобів, диспергованих у ротовій порожнині, підхід біовейвера на підставі БСК може застосовуватися лише тоді, коли абсорбція в ротовій порожнині може бути виключена.

Біовейвер на основі БСК призначений для розгляду питання біоеквівалентності між випробовуваним та референтним лікарськими засобами. Ці принципи можуть використовуватися для встановлення біоеквівалентності в заявках на генеричні лікарські засоби, при розширенні лінійки інноваційних лікарських засобів (зміни, що потребують нової реєстрації), при змінах, що потребують проведення досліджень біоеквівалентності, а також між лікарськими засобами, які використовувались на етапі клінічних досліджень та лікарськими засобами, що будуть виробляються в промислових масштабах та є на ринку.

II. Загальні вимоги

Біовейвер на підставі БСК застосовується до лікарських засобів з негайним вивільненням, якщо:

- було доведено, що діюча речовина проявляє високу розчинність і повну абсорбцію (І клас за БСК, дивись розділ III) та;
- характеристики розчинення *in vitro* для випробовуваного та референтного лікарських засобів мають бути продемонстровані з урахуванням специфічних вимог (див. розділ IV.1) та бути наступні: або дуже швидко розчинні (> 85 % діючої речовини переходить у розчин за 15 хвилин) або швидко розчинні (85 % за 30 хвилин) та;

- допоміжні речовини, які можуть вплинути на біодоступність, є якісно і кількісно подібними. В основному використання подібних допоміжних речовин у схожих кількостях є переважним (див. розділ IV.2).

Біовейвер на підставі БСК також застосовується до лікарських засобів з негайним вивільненням, якщо:

- було доведено, що діюча речовина проявляє високу розчинність і обмежену абсорбцію (III клас за БСК, дивись розділ III) та;
- характеристики розчинення *in vitro* для випробовуваного та референтного лікарських засобів мають бути продемонстровані з урахуванням специфічних вимог (див. розділ IV.1) та бути наступні: дуже швидко розчинні (> 85 % діючої речовини переходить у розчин за 15 хвилин) та;
- допоміжні речовини, які можуть вплинути на біодоступність, є якісно і кількісно подібними, й інші допоміжні речовини є якісно подібними і кількісно дуже схожими (див. розділ IV.2).

В основному ризики невідповідного рішення щодо можливості проведення процедури біовейвер мають бути критичніше розглянуті для лікарських засобів, діюча речовина яких відноситься до III класу за БСК (наприклад, абсорбція, специфічна для певної ділянки, ризик взаємодії транспортних білків у ділянці абсорбції, склад допоміжних речовин і терапевтичні ризики).

III. Діюча речовина

Загалом, досліджені літературні дані, які направляються на експертну оцінку, можуть бути прийнятними для відомих компонентів, що описують характеристики діючої речовини, важливі для проведення процедури біовейвер.

Процедура біовейвер застосовується тільки у випадках, коли діюча речовина у досліджуваному та референтному лікарських засобах є тією самою. У випадку використання діючої речовини у вигляді різних солей процедура біовейвер можлива, якщо діюча речовина відноситься до I класу за БСК (висока розчинність та повна абсорбція, див. секції III.1 та III.2). Біовейвер не застосовується, якщо випробовуваний і референтний лікарські засоби містять різні ефіри, складні ефіри, ізомери, рацемати, комплекси або продукти дериватизації діючої речовини, оскільки означені відмінності можуть призвести до різної біодоступності, яка не може бути встановлена на підставі досліджень, які проводяться при проведенні процедури біовейвер на підставі БСК.

Діюча речовина не повинна відноситися до групи лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном (див.розділ 6.1.9 про лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном)

III.1 Розчинність

Необхідно визначити та розглянути профіль рН-залежної розчинності діючої речовини. Діюча речовина вважається високорозчинною, якщо найвища одноразова доза повністю розчиняється в 250 мл або в меншому об'ємі кожного з трьох буферних розчинів із значенням рН в межах 1 - 6,8 при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Встановлення рівноважної розчинності необхідно проводити у трьох буферних розчинах в межах цього діапазону (бажано при значеннях рН 1,2; 4,5 та 6,8) та додатково враховуючи рКа, якщо її величина знаходиться у вищезазначеному діапазоні рН. Повторні дослідження при кожному значенні рН можуть бути необхідними для досягнення чіткої класифікації розчинності діючої речовини (наприклад, методом струшування колби або іншим обґрунтованим методом). Значення рН кожного буферного розчину необхідно перевіряти до та після експерименту.

III.2 Абсорбція

Демонстрація повної абсорбції у людини є переважною для проведення процедури біоєвейвер. З цією метою вважається, що повна абсорбція має бути встановлена, якщо вимірюваний рівень абсорбції складає $\geq 85\%$. Повна абсорбція в основному пов'язана з високою проникністю.

Повна абсорбція препарату має бути обґрунтована на підставі достовірних досліджень у людини. Для вивчення ступеня абсорбції можуть використовуватися дані досліджень

- абсолютної біодоступності або
- визначення масобалансу.

Якщо дані дослідження масобалансу використовуються для підтвердження повної абсорбції, повинно гарантуватися, що метаболіти, які враховуються при визначенні абсорбованої фракції, формуються після абсорбції. Тому, якщо посилається на загальну радіоактивність, що виділяється з сечею, необхідно гарантувати, що не існує розпаду чи метаболізму діючої речовини в незміненому вигляді в шлунковій чи кишковій рідині. Оксидований (1 фаза) і кон'югований (2 фаза) метаболізм може відбуватися тільки після абсорбції (тобто не може відбуватися в шлунковій чи кишковій рідині). Отже, дані дослідження масобалансу підтверджують повну абсорбцію, якщо загальний вихід з сечею вихідної речовини і вихід з сечею чи калом оксидованих (1 фаза) і кон'югованих (2 фаза) метаболітів лікарського засобу складає $\geq 85\%$ дози.

На додаток, процедура біоєвейвера може застосовуватися до швидкокорозчинних діючих речовин з неповною абсорбцією, тобто сполук III класу за БСК за умови, що визначені попередньо умови виконуються відносно складу лікарського засобу і розчинення *in vitro* (див. також розділ IV.2 Допоміжні речовини). Більш жорсткі вимоги будуть також застосовуватися до препаратів, що пропонуються до I класу за БСК, якщо повна абсорбція не може бути переконливо продемонстрована.

Відома біоеквівалентність між препаратами у водній та твердій лікарських формах, що вводяться парентерально і перорально, може бути

підтверджуючою, оскільки вона вказує, що межі абсорбції, обумовлені характеристиками препарату (для негайного вивільнення), можуть вважатися незначними. Проведені належним чином дослідження проникності *in vitro*, включаючи стандартні зразки, можуть також вважатися підтверджуючими для даних *in vivo*.

IV. Лікарський засіб

IV.1 Розчинення *in vitro*

IV.1.1 Загальні положення

Дослідження, що стосуються лікарського засобу, повинні гарантувати властивості негайного вивільнення і підтверджувати подібність між досліджуваними лікарськими засобами, тобто випробовуваний та референтний лікарські засоби повинні показувати подібність розчинення *in vitro* при фізіологічно відповідних експериментальних умовах рН. Проте це не встановлює кореляцію *in vitro/in vivo*. Розчинення *in vitro* повинно досліджуватися при рН 1- 6.8 (принаймні, рН1.2, рН4.5 та рН6.8). Додаткові дослідження можуть бути необхідними при значеннях рН, в яких діюча речовина має мінімальну розчинність. Використання будь-якого сурфактанта не є прийнятним.

Випробовуваний та референтний лікарські засоби повинні відповідати вимогам розділу 6.1.2 основного тексту настанови. Разом з даними вимогами рекомендується досліджувати більш ніж одну серію випробовуваного та референтного лікарських засобів.

Порівняльні дослідження розчинення *in vitro* повинні відповідати діючим фармакопейним стандартам. Тому необхідно представити детальний опис досліджуваного обладнання і аналітичних методів, включаючи валідаційні дані. Рекомендується використовувати 12 одиниць лікарського засобу для кожного дослідження для проведення статистичної оцінки. Звичайними умовами дослідження є:

- прилади - прилад із кошиком або прилад із лопаттю ;
- об'єм середовища розчинення - 900 мл або менше;
- температура середовища розчинення - $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$;
- перемішування :
 - прилад із кошиком – як правило 100 об/хв.
 - прилад із лопаттю – як правило 50 об/хв;
- графік відбору проб: наприклад, 10, 15, 20, 30 і 45 хв;
- буфер: рН 1.0 - 1.2 (зазвичай 0,1 Н НСІ або SGF без ферментів), рН 4,5, і рН 6.8 (або SIF без ферментів); (рН повинна бути забезпечена протягом усього експерименту; рекомендується Ph.Eur. буфери)
- інші умови: відсутність сурфактантів (поверхнево-активних речовин); у випадку желатинових капсул або таблеток з желатиновим покриттям може допускатися використання ферментів.

Всю документацію щодо результатів порівняльних досліджень *in vitro* потрібно включити в протокол випробовування, також інформацію щодо серій випробовуваного та референтного лікарських засобів, детальні умови експерименту, валідаційні дані методик проведення експериментів, індивідуальні і середні результати та відповідну підсумкову статистику.

IV.1.2 Оцінка результатів розчинення *in vitro*

Лікарські засоби вважаються дуже швидко розчинними, якщо не менше 85 % від зазначеної на етикетці кількості діючої речовини переходить у розчин за 15 хвилин або швидше. У випадку, якщо це виконується для генеричного і референтного лікарських засобів, їх подібність може бути прийнята без будь-якого математичного обчислення.

Відсутність значущих відмінностей (схожість) має бути продемонстрована у випадках, коли за більш ніж за 15 хвилин, але не більше ніж за 30 хв досягається практично повне розчинення (принаймні, 85 % від зазначеної на етикетці кількості діючої речовини).

Фактор подібності або інші відповідні тести повинні використовуватися для демонстрації профілю подібності випробовуваного та референтного лікарських засобів. Проте обговорення відмінності профілів розчинення з точки зору їх клінічної/терапевтичної відповідності вважається недоречним, так як дослідження не відображають будь-яку кореляцію *in vitro/in vivo*.

IV.2 Допоміжні речовини

Хоча вплив допоміжних речовин в лікарських формах з негайним вивільненням на біодоступність швидко розчинних і повністю абсорбуючих діючих речовин (тобто I клас за БСК) вважається малоімовірним, він не може бути повністю виключений. Тому навіть у випадку лікарських засобів I класу рекомендується використовувати схожу кількість тих самих допоміжних речовин в складі випробовуваного та референтного лікарських засобів.

Якщо біоєквівалентність застосовується до діючих речовин III класу за БСК, допоміжні речовини випробовуваного та референтного лікарських засобів мають бути якісно однаковими і кількісно дуже схожими, щоб виключити різні ефекти на мембранні білки-транспортери.

Як правило, для діючих речовин I та III класу за БСК слід використовувати добре вивчені допоміжні речовини в звичайній кількості, і можливі взаємодії, які впливають на біодоступність лікарського засобу і/або характеристики розчинності необхідно розглянути та обговорити. Необхідно надати опис функцій допоміжних речовин з відповідним обґрунтуванням та підтвердженням щодо використання кожної допоміжної речовини в межах звичайних норм. Повинні обов'язково визначатися допоміжні речовини, які можуть впливати на біодоступність, наприклад, сорбіт, маніт, лаурилсульфат натрію чи інші сурфактанти та їх можливий ефект на:

- моторику шлунково-кишкового тракту

- схильність до взаємодії з діючою речовиною (наприклад, комплексоутворення)
- проникність лікарського засобу
- взаємодію з мембранними транспортерами

Допоміжні речовини, які можуть впливати на біодоступність повинні бути якісно та кількісно однаковими в виробовуваному та референтному лікарських засобах.

V.Фіксовані комбінації (ФК)

Біовејвер на основі БСК застосовується до фіксованих комбінацій з негайним вивільненням (*коли вони є генеричними лікарськими засобами*), якщо всі діючі речовини в ФК відносяться до I чи III класу за БСК та для допоміжних речовин виконують умови, описані в розділі IV.2.

Інакше буде необхідним проведення дослідження біоеквівалентності *in vivo*.

Додаток Г

Представлення біофармацевтичних та біоаналітичних даних в модулі 2.7.1

1. Вступ

Метою розділу 2.7.1 Модулю 2 реєстраційного досьє є об'єднання всієї важливої інформації щодо біофармацевтичних досліджень і пов'язаних з ними аналітичних методик.

В цьому додатку наведено зразки основних таблиць для допомоги заявникам у підготовці модуля 2.7.1, надаються вказівки щодо подачі результатів. Крім того, передбачається що стандартизоване представлення даних полегшить процес оцінки. Тому заявникам рекомендується використання цих таблиць при підготовці модуля 2.7.1. Цей додаток призначений для заяв на генеричні лікарські засоби відповідно до Директиви 2001/83/ЕС, стаття 10 (1). Крім того, відповідно до цього положення також рекомендується використовувати зразки таблиць і в інших випадках, таких як зміни, фіксовані комбінації, розширені заяви та заяви на гібридні лікарські засоби.

2. Інструкції по заповненню та подачі таблиць

Таблиці потрібно заповнювати тільки для основних досліджень, як в досьє заяви, відповідно до розділу 6.1 Настанови. Якщо є більше, ніж одне основне дослідження, індивідуальні таблиці мають бути підготовлені для кожного дослідження. Крім того, наступні вказівки для таблиць повинні включати:

- Інформація щодо референтних лікарських засобів, які не одобрені в ЕУ не вимагається (*в разі подачі заяви в ЕУ*).
- Таблиці в розділі 3 мають бути заповнені окремо для кожного аналізу в дослідженні. Якщо існує більше ніж один випробовуваний лікарський засіб, то структура таблиці повинна бути скоригована.
- Таблиці в розділі 4 мають заповнюватись для методу, що використовується в підтверджувальному (основному) дослідженні біоеквівалентності. Якщо визначається більше ніж один аналіт, то Таблиця 4.1 і потенційно Таблиця 4.3 мають заповнюватися для кожного аналіта окремо.

Загалом, заявникам рекомендується використовувати перехресні посилання та примітки, якщо додається додаткова інформація. Поля, що не застосовуються, повинні бути підписані як «не застосовуються» (not applicable) разом з пояснюючим посиланням, якщо необхідно.

Крім того, в кожному розділі зразка повинне бути перехресне посилання на розміщення підтверджуючої документації або на вихідні дані в реєстраційному досьє.

Таблиці не повинні бути відскановані і інформація в них повинна бути зручна для пошуку. Настійно рекомендується щоб заявники подавали модуль 2.7.1 також в WORD (.doc) або RTF форматі.

3. Примітки про докуменцію для процедури біолейвер на основі БСК

Відповідні дані для обґрунтування застосування процедури біолейвер на основі БСК мають бути включені в розділ 5.3.1 «Звіти дослідження порівняльної біодоступності та біоеквівалентності» Модулю 5. Короткий огляд даних повинен бути наданий в розділі 2.7.1 з обґрунтуванням проведення процедури біолейвер на основі БСК і списком відповідних посилань.

Середовище розчинення		Час відбору проб (хвилини чи годин)						f2
		5	10	15	20			
Дозування	pH=							
№ кількість одиниць № серії	pH=							
	QC середовище ¹							
Дозування	pH=							
№ кількість одиниць № серії	pH=							
	QC середовище ¹							
Дозування	pH=							
№ кількість одиниць № серії	pH=							
	QC середовище ¹							

¹ Тільки, якщо середовище розчинення, призначене для оцінки вивільнення лікарського засобу, відрізняється від буферних

Вказівки

Заповнювати цю таблицю тільки, якщо відмова від досліджень *in vivo* застосовується для додаткових дозувань.

Повинні вказуватися тільки середні результати розчинення, але необхідно позначити (*) результат, якщо RSD вище 10 %, окрім першої точки, де ліміт складає 20 %. Доповніть таблицю додатковими колонками відповідно до часу відбору проб. Якщо заявлено більше 3-х діючих речовин, потрібно додати додаткові рядки. Значення f_2 повинні бути розраховані відносно дозування для якого доведено біоеквівалентність. Необхідно обґрунтувати альтернативний метод, використаний для розрахунку, якщо підхід f_2 не використовується.

2. Інформація про дослідження біоеквівалентності

Таблиця 2.1 Інформація про випробовуваний та референтний лікарські засоби

Характеристика препарата	Випробовуваний лікарський засіб	Референтний лікарський засіб
Назва		
Дозування		
Лікарська форма		
Виробник		
№ серії		
Розмір серії (Біосерія)		
Кількісний вміст ¹ (% від зазначеного на упаковці)		
Розмір промислової серії		
Термін придатності (дата повторного тестування)		
Розміщення сертифіката на препарат	Том/сторінка, посилання	Том/сторінка, посилання
Назва країни, в якій було закуплено референтний препарат		
Цей продукт був використаний в наступних дослідженнях	Номер дослідження	Номер дослідження

¹Вноситься інформація для кожної активної субстанції для фіксованих комбінацій

Вказівки

Якщо більш ніж одна серія випробовуваного або референтного лікарського засобу була використана для досліджень біоеквівалентності, потрібно заповнювати Таблицю 2.1 для кожної досліджуваної/референтної серії.

Таблиця 2.2 Місце проведення <дослідження>

	Назва організації	Адреса організації	Інспекція	
			Рік	Організація
Клінічне дослідження				
Біоаналітичне				

дослідження				
ФК і статистичний аналізи				
Спонсор дослідження				

Таблиця 2.3 Інформація щодо <дослідження>

Назва дослідження:

Розміщення звіту	том/сторінка, посилання
Період дослідження	
Клінічне:	<Число, місяць, рік> - <Число, місяць, рік>
Біоаналітичне:	<Число, місяць, рік> - <Число, місяць, рік>
Дизайн	
Доза:	
Одинократне/багатократне введення:	
Кількість періодів:	
Двофазний дизайн:	(так/ні)
Натще/після прийому їжі:	
Кількість суб'єктів	
- отримали дозування:	< # # >
- завершили дослідження:	< # # >
- включено в фінальний статистичний аналіз AUC:	< # # >
- включено в фінальний статистичний аналіз Stax:	< # # >

Вказівки

Заповнювати Таблиці 2.2 і 2.3 для кожного дослідження

3. Результати

Таблиця 3.1 Фармакокінетичні дані для <аналіт> в <дослідженні>

Фармакокінетичні параметри	⁴ Середнє арифметичне (\pm стандартне відхилення SD)	
	Випробовуваний лікарський засіб	Референтний лікарський засіб
$AUC_{(0-t)}$ ¹		
$AUC_{(0-\infty)}$ ²		
C_{max}		
t_{max} ³		

¹ Можна вказувати $AUC_{(0-72h)}$ замість $AUC_{(0-t)}$ в дослідженнях з періодом відбору зразків 72 год.

² Немає необхідності вказувати $AUC_{(0-\infty)}$, якщо $AUC_{(0-72h)}$ вказується замість $AUC_{(0-t)}$.

³ Середнє значення (Min, Max).

⁴ Середнє арифметичне ($\pm SD$) може бути замінене на середнє геометричне ($\pm CV\%$)

Таблиця 3.2

Додаткові фармакокінетичні дані для <аналіт> в <дослідженні>

концентрація в біологічній рідині де:	Споріднена інформація
$AUC_{(0-t)} / AUC_{(0-\infty)} < 0.8$ ¹	<ідентифікаційний номер суб'єкта, # періоду, F^2 >
C_{max} є першою точкою	< ідентифікаційний номер суб'єкта, # періоду, F >
Зразок до введення дози > 5% C_{max}	< ідентифікаційний номер суб'єкта, # періоду, F , концентрація до введення дози>

¹ Тільки якщо остання точка відбору $AUC_{(0-t)}$ менше, ніж 72 год

² $F = T$ для випробовуваного препарату та $F = R$ для референтного препарату

Таблиця 3.3

Оцінка біоеквівалентності для <аналіт> в <дослідженні>

Фармакокінетичні параметри	Середнє геометричне співвідношення випробовуваний/референтний лікарський засіб	Довірчі інтервали	$CV\%$ ¹
$AUC_{(0-t)}$ ²			
C_{max}			

¹ Розраховане за середньоквадратичною різницею (Residual Mean Squares). Для досліджень з повторним дизайном зазначають внутрішньосуб'єктну варіабельність $CV\%$, використовуючи дані тільки референтного лікарського засобу.

² В деяких випадках $AUC_{(0-72h)}$

Інструкція

Заповнювати Таблиці 3.1 – 3.3 для кожного відповідного аналіта.

4. Біоаналітика

Таблиця 4.1 Валідація біоаналітичного методу

Звіт по валідації аналітичного методу	<Код дослідження>	
Місце знаходження	<том/сторінка, примітка>	
Цей аналітичний метод використовувався в наступних дослідженнях:	<Назва дослідження>	
Короткий опис методу	<наприклад, HPLC/MS/MS, GC/MS, метод зв'язування лігандів>	
Біологічна матриця	<наприклад, плазма, кров, сеча, тощо>	
Аналіт	<Назва>	
Місце знаходження сертифіката на препарат	<том/сторінка, примітка>	
Внутрішній стандарт (IS) ¹	<Назва>	
Місце знаходження сертифіката на препарат	<том/сторінка, примітка>	
Калібрувальні концентрації (одиниці виміру)		
Нижня межа кількісного визначення (одиниця виміру)	<нижня межа кількісного визначення>, <правильність %>, <прецизійність %>	
QC концентрації (одиниці виміру)		
Міжсерійна правильність	<діапазон або отримані значення QC >	
Міжсерійна прецизійність	<діапазон або отримані значення QC >	
Внутрішньосерійна правильність	<діапазон або отримані значення QC >	
Внутрішньосерійна прецизійність	<діапазон або отримані значення QC >	
	Низький QC	Високий QC
Матричний фактор (MF) (всі QC) ¹	<середнє значення>	<середнє значення>
IS нормалізований матричний фактор (всі QC) ¹	<середнє значення>	<середнє значення>
Коефіцієнт варіації (%) IS нормалізованого матричного фактору (всі QC) ¹	< C.V.% >	< C.V.% >
Відсоток отриманих значень зразків контролю якості (QCs) в діапазоні від 85% до 115% від номінального значення ¹	<%>	<%>
Відсоток серій матриці з отриманим середнім значенням менше 80% та більше 120%	<%>	<%>
Довгострокова стабільність основного розчину і робочих розчинів ² (зміни, що спостерігаються, %)	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC >	
Короткострокова стабільність в біологічній матриці при кімнатній температурі, або при температурі процесу обробки зразків (зміни, що спостерігаються, %)	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC >	
Довгострокова стабільність в біологічній матриці (зміни, що спостерігаються, %)	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC >	
Розміщення	<Том/сторінка, примітка>	
Стабільність зберігання в автоматичному пробовідбірнику (зміни, що спостерігаються, %)	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC >	
Стабільність після пробопідготовки (зміни, що спостерігаються, %)	<Час> при <°C> <%, діапазон або отримані значення QC >	
Стабільність при заморожуванні та розморожуванні (зміни, що спостерігаються, %)	<температура, кількість циклів > < діапазон або отримані значення QC >	
Допустимість розведення	Концентрація розбавлення < в скільки разів > Правильність <%> Прецизійність <%>	
Часткова валідація ³	<описати коротко причину ревалідації>	
Розміщення	< Том/сторінка, примітка >	
Перехресна валідація ³	<Написати коротко причину перехресної валідації>	
Розміщення	< Том/сторінка, примітка >	

¹ Може не застосовуватися для даного аналітичного методу

² Допустимо повідомляти результати короткострокової стабільності, якщо немає даних довгострокової стабільності основного і робочого розчинів

³ Ці рядки не є обов'язковими. Повідомте про будь-яку валідацію, що була проведена після початкової валідації

Інструкція

Деякі підходи в таблиці 4.1 застосовуються тільки для хроматографічних і не ліганд-зв'язуючих методів. Вказувати «не застосовується», якщо підходи не є відповідними для даних аналізів. Заповнювати таблицю 4.1 для кожного відповідного аналіта.

Таблиця 4.2 Період зберігання зразків дослідження

Назва дослідження ¹ і аналіта	Найдовший період зберігання
	< кількість > днів при температурі <°C>
	< кількість > днів при температурі <°C>

¹ тільки для основних досліджень

Таблиця 4.3 Аналіз зразків <дослідження>

Аналіт	<Назва>
Загальна кількість відібраних зразків	< кількість >
Загальна кількість зразків з прийнятними результатами	< кількість >
Загальна кількість повторно проаналізованих зразків ^{1,2}	< кількість >
Загальна кількість аналітичних циклів ¹	< кількість >
Загальна кількість прийятних аналітичних циклів ¹	< кількість >
Повторний аналіз досліджуваних зразків	
Кількість зразків	< кількість >
Відсоток зразків, у яких різниця між двома показниками була менше ніж 20% від середнього значення хроматографічних аналізів, або менше ніж 30 % для методу зв'язування лігандів	<%>

¹ без повторно взятих досліджуваних зразків

² з інших причин ніж неприйнятність аналітичного циклу

Інструкція

Необхідно заповнити таблицю 4.3 для кожного відповідного аналіта

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК (довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» у редакції наказу МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 15 березня 2013 р. за № 425/22957.
2. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants – V. 2B. – Common Technical Document. – May 2008. – European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2В. – Європейська комісія. Головний директорат з підприємництва та промисловості).
3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських препаратів для людини та застосування у ветеринарії).
4. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів/І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення/М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005.
6. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів/О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
7. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).