

**Определение
биоэквивалентности ЛП.
Международные
документы.
ЕАЭС и ЕМА.**

Выполнила:
ординатор группы ФО-3301
Воронович Алина

Действующий документ ЕМА

ДИРЕКТИВЫ
ОБЕСПЕЧЕНИЯ
КАЧЕСТВА

Adopted: 29/01/2010
Legal effective date: 01/08/2010
EMA/QWP/QWP/1401/98 Rev. 1



ДИРЕКТИВЫ
ОБЕСПЕЧЕНИЯ
КАЧЕСТВА
401/98
Заявление
на предоставление
клинических и
фармакологических данных в
соответствии с
статьей 2.7.1

First published: 18/11/2011
Legal effective date: 01/06/2012
EMA/CHMP/600958/2010

Структура документа

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.2 ДЖЕНЕРИКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

1.3 ДРУГИЕ ВИДЫ ПРИМЕНЕНИЯ

2. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

3. ПРАВОВАЯ ОСНОВА

4. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ РУКОВОДСТВА

4.1 РАЗРАБОТКА, ПРОВЕДЕНИЕ И ОЦЕНКА ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

4.1.1 Дизайн исследования

4.1.2 Референтный и исследуемый лекарственный препарат

4.1.3 Субъекты

4.1.4 Проведение исследования

4.1.5 Исследуемые характеристики

4.1.6 Дозировки, подлежащие исследованию

Структура документа



ПРИЛОЖЕНИЕ I. *Тест растворение и сопоставимость профилей растворения*

ПРИЛОЖЕНИЕ II. *Требования к исследованию биоэквивалентности для различных ЛФ*

ПРИЛОЖЕНИЕ III. *Биоэвейвер на основе VCS*

ПРИЛОЖЕНИЕ IV. *Представление биофармацевтических и биоаналитических данных*

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы. Эти пределы установлены для обеспечения сопоставимости функциональных характеристик [лекарственной формы] *in vivo*, то есть сопоставимости по эффективности и безопасности.

Для определения скорости и степени абсорбции в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая «плазменная концентрация–время». Определенные фармакокинетические параметры и заранее установленные границы допустимых отклонений позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. AUC (площадь под кривой «концентрация–время») отражает величину экспозиции. C_{max} (максимальная концентрация в плазме) и t_{max} (время достижения максимальной концентрации в плазме) являются параметрами, на которые влияет скорость абсорбции.

Цель руководства — определить требования к дизайну, проведению и анализу исследований биоэквивалентности.

Также рассматриваются условия, при которых исследования *in vivo* могут быть заменены исследованиями *in vitro*.

Цель подтверждения биоэквивалентности — доказать эквивалентность воспроизведенного лекарственного препарата лекарственному препарату сравнения по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении лекарственного препарата сравнения, на воспроизведенный препарат.

Рекомендации по дизайну и проведению исследований биоэквивалентности, приведенные в настоящем руководстве, также могут применяться к сравнительным исследованиям, направленным на оценку биодоступности различных лекарственных форм в процессе разработки нового лекарственного препарата, содержащего новое химическое соединение, и к сравнительным исследованиям биодоступности, включенным в расширения или гибридные заявления, основывающиеся не только на данных биоэквивалентности.

ЕМА. Основная информация

- субъектами исследований в большинстве случаев являются здоровые добровольцы;
- объектами исследований являются воспроизведенные (генерические) ЛС, предназначенные для приема внутрь, наочной аппликации, ректального введения, при условии, что их действие опосредовано появлением действующего вещества в системном кровотоке;
- в качестве препарата сравнения используется соответствующее оригинальное зарегистрированное ЛС, при этом содержание действующего вещества в исследуемом ЛС и препарате сравнения не должно отличаться более чем на 5%;
- обычно исследование проводится при однократном введении исследуемого препарата, но также возможно использование многократного введения (при недостаточной чувствительности аналитических методик);
- план проведения исследования должен быть стандартизирован, перед проведением исследования должен быть разработан протокол, а по завершении исследования необходимо составление отчета по его результатам;
- исследуемые препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для АиС (площадь под кривой «концентрация действующего вещества — время») находятся в пределах 80—125%.

EMA. Основная информация

- по требованиям EMA стандартный дизайн предполагает следующее: При сравнении 2 лекарственных препаратов рекомендуется проводить рандомизированное, двухпериодное, перекрестное в 2 последовательностях исследование с приемом однократной дозы. Периоды должны быть разделены отмывочным периодом, достаточным для снижения концентрации действующего вещества ниже порога биоаналитического определения у всех субъектов в начале второго периода исследования. Обычно для этого достаточно 5 периодов полувыведения.
- Согласно EMA число субъектов, данные которых поддаются обработке, должно составлять не менее 12 человек.
- Для возраста здоровых добровольцев EMA указывает только нижнюю границу — старше 18 лет (что, с одной стороны, обусловлено юридическими нормами, а с другой — позволяет ограничить верхний предел в зависимости от фармакологических свойств конкретного изучаемого вещества).
- При этом EMA в некоторых случаях допускает параллельный дизайн исследования и предъявляет дополнительные требования к группам испытуемых в параллельных исследованиях. Данные группы испытуемых должны быть сравнимы по всем известным показателям, способным повлиять на фармакокинетику активной субстанции (масса тела, пол, национальность, статус курящий/некурящий, высокий/низкий уровень обмена веществ), что является обязательным условием для точности результатов исследования.
- Если исследуемый препарат имеет известные неблагоприятные эффекты, фармакологические эффекты или риски, являющиеся неприемлемыми для проведения исследования на здоровых добровольцах, EMA допускает проведение исследования на пациентах при условии соблюдения мер предосторожности и ведения соответствующего контроля.

EMA. Основная информация

- По рекомендациям EMA исследования биоэквивалентности проводят по двум типам: натощак и после приема пищи. Обычно исследования проводят натощак, т.к. это наиболее чувствительный метод определения различий между препаратами. Если в инструкции на препарат сравнения указано, что его необходимо принимать на пустой желудок или независимо от приема пищи, исследование проводят натощак. А для препаратов, в инструкции которых указано, что препарат рекомендуется принимать только после приема пищи, исследование биоэквивалентности проводят по типу «после приема пищи».
- Однако для продуктов со специфическими характеристиками лекарственной формы (микроэмульсии, суспензии) исследование рекомендуется проводить по обоим типам, за исключением препаратов, которые, согласно инструкции, должны применяться только на голодный желудок или только после приема пищи.
- В случаях, когда требуется проведение исследования по обоим типам (натощак и после приема пищи), рекомендуется проведение двойного перекрестного исследования для каждого случая или четырехстороннее перекрестное исследование.
- В исследованиях, проводимых по типу «после приема пищи», состав пищи должен соответствовать указаниям в инструкции на оригинальный продукт. Если в оригинальной инструкции нет специфических рекомендаций, порция пищи должна быть с высоким содержанием жиров (приблизительно 50% от калорийности порции) и высококалорийной (около 800—1000 ккал). Порция также должна содержать 150, 250 г и 500—600 калорий за счет белков и углеводов соответственно.

EMA. Основная информация. Биовейвер

- при проведении исследований биоэквивалентности концентрация действующих веществ может определяться в плазме, сыворотке или цельной крови, а также допускается еще и использование показателей экскреции препарата с мочой, в случаях, когда невозможна точная оценка профиля «концентрация в плазме — время» оригинального продукта. Однако использование этих показателей должно быть четко обосновано
- руководство EMA допускает применение процедуры «Биовейвер». «Биовейвер» — это процедура, по которой проводится государственная регистрация генерических лекарственных препаратов на основе биофармацевтической системы классификации и результатов сравнительных исследований *in vitro* с использованием теста «Растворение» .
- Принятие решения о возможности регистрации воспроизведенного лекарственного препарата без предварительного проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*, только на основании изучения сравнительной кинетики растворения *in vitro* и называется прохождением по процедуре «Биовейвер». Концепция «Биовейвер» базируется на биофармацевтической системе классификации (Biopharmaceutics Classification System — BCS).
- процедура «Биовейвер» предназначена для сокращения проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* и может в некоторых случаях их заменить. Возможно отклонение проведения исследования биоэквивалентности в случае, если предположительные результаты биоэквивалентности *in vivo* могут быть обоснованы с помощью данных сравнительной кинетики растворения *in vitro* .

EMA. Биовейвер

- Концепция «Биовейвер» применима только к лекарственным препаратам, содержащим высокорастворимые фармацевтические субстанции с изученными показателями абсорбции у человека, не узкого диапазона терапевтического действия.
- Также исследуемые препараты должны быть в твердой лекарственной форме для внутреннего применения с немедленным высвобождением действующего вещества и обладать системным действием.
- Данная концепция неприменима для сублингвальных и буккальных лекарственных форм, а также для форм с модифицированным высвобождением.
- Для твердых лекарственных форм, распадающихся в полости рта, использование процедуры «Биовейвер» возможно только в том случае, если абсолютно исключена возможность абсорбции исследуемого препарата в ротовой полости.
- Процедура «Биовейвер» применима к лекарственным препаратам для внутреннего применения системного действия с немедленным высвобождением, при условии соответствия этих препаратов определенному комплексу требований. Можно выделить два варианта комплекса данных требований согласно документам EMA:

ЕМА. Биовейвер

ВАРИАНТ 1

- Доказано, что субстанция лекарственного препарата имеет высокую растворимость и полную абсорбцию (класс I BCS) и
- препарат является очень быстро растворимым (растворяется более 85% в течение 15 мин.) или быстро растворимым (растворяется более 85% в течение 30 мин.), что должно быть продемонстрировано для тест- и референс-препаратов и
- состав вспомогательных веществ, которые могут повлиять на биодоступность, должен быть одинаков для тест- и референс-препарата по качественным и количественным характеристикам. Предпочтительно использование тех же вспомогательных веществ в тех же количествах.

ВАРИАНТ 2

- Доказано, что субстанция препарата имеет высокую растворимость и ограниченную абсорбцию (класс III BCS) и
- препарат является очень быстро растворимым (растворяется более 85% в течение 15 мин.) или быстро растворимым (растворяется более 85% в течение 30 мин.), что должно быть продемонстрировано для тест- и референс-препаратов и
- состав вспомогательных веществ, которые могут повлиять на биодоступность, должен быть одинаков для тест- и референс-препарата по качественным и количественным характеристикам. Остальные вспомогательные вещества тест- и референс-препарата должны иметь тот же качественный и очень схожий количественный состав.

EMA. Биолейвер

- При составлении запроса на применение процедуры «Биолейвер» должны быть учтены все возможные риски нецелесообразности решения об использовании данной процедуры, например, вероятность сайт-специфичной абсорбции, особенности состава вспомогательных веществ и вероятность их взаимодействия с активной субстанцией, особенности терапевтического действия препарата и др.
- В рекомендациях EMA предусмотрены исследования биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением. EMA располагает отдельным руководством касательно пероральных и трансдермальных лекарственных форм с модифицированным высвобождением
- Также EMA располагает рекомендациями по проведению исследований биоэквивалентности некоторых специфических лекарственных форм. В частности, для таких форм, как таблетки, распадающиеся в полости рта, и жевательные таблетки, проведение исследования биоэквивалентности или применение процедуры «Биолейвер» допустимо только в том случае, если полностью исключена вероятность абсорбции препарата в ротовой полости. Для таких лекарственных форм, как растворы для внутреннего применения, проведение исследований биоэквивалентности может быть отклонено, но только при условии, что вспомогательные вещества, содержащиеся в растворе, не влияют на прохождение пищи по желудочно-кишечному тракту (не содержат сорбит, маннитол), абсорбцию (не содержат сурфактанты или вещества, которые могут влиять на транспорт протеинов), растворимость (не содержат растворители) или на стабильность активного вещества *in vivo*.
- Для лекарственных препаратов в форме газов проведение исследований биоэквивалентности не рекомендуется. Для парентеральных растворов исследования биоэквивалентности обычно не рекомендуются, при условии, что тест-продукт применяется как водный раствор для внутривенного введения и содержит ту же активную субстанцию, что и разрешенный продукт. Однако если некоторые содержащиеся в препарате вспомогательные вещества взаимодействуют с активной субстанцией препарата (с образованием комплексов) или изменяют место действия субстанции, рекомендуется проведение исследования биоэквивалентности, за исключением случаев, когда оба продукта содержат одни и те же вспомогательные вещества, очень схожие по качественным характеристикам [2]. В случае, если препарат предназначен для внутримышечного или подкожного введения и при условии, что тест- и референс-продукты являются растворами одного типа (водный или масляный), содержат ту же активную субстанцию в той же концентрации и те же вспомогательные вещества в тех же количествах, исследования биоэквивалентности не рекомендуются. Кроме того, исследования биоэквивалентности не рекомендуются для водных парентеральных растворов со сравнимыми вспомогательными веществами, содержащимися в одинаковых количествах, если может быть доказано, что эти вспомогательные вещества не влияют на вязкость раствора.

таблица 1 Сравнительная таблица Российских требований и ЕМА, предъявляемых при проведении исследований биоэквивалентности [1—4]

№ п/п	Наименование сравниваемого параметра	Регуляторный орган	
		РФ *	ЕМА
1	Объекты исследований		
1.1	ЛП системного действия для приема внутрь, кожной аппликации, ректального введения	+	+
1.2	ЛП с немедленным и модифицированным высвобождением	+	+
1.3	Возможность исследования ЛП в специфических формах: растворы для внутреннего применения, растворы для парентерального введения, таблетки, распадающиеся в полости рта	—	+ (в исключительных случаях при соблюдении соответствующих условий)
1.4	Препарат сравнения — оригинальный зарегистрированный ЛП	+	+
2	Субъекты исследований		
2.1	Здоровые добровольцы	+	+
2.2	Возраст	18—45	от 18
2.3	Масса тела	в пределах +/- 15% по весо-ростовому индексу Кетле	ИМТ 18,5 — 30 кг/м ²
2.4	Минимальное число субъектов	18	12
2.5	Отрицательный тест на беременность для женщин, адекватные методы контрацепции в течение исследования	+	+
2.6	Исследование БЭ с участием пациентов при непростоном профиле безопасности ЛП	+ (только в отношении психотропных, противоопухолевых ЛП и ЛП, применяющихся при ВИЧ-инфекции)	+
3	Требования к проведению исследования		
3.1	Общая схема исследования	TR/RT	TR/RT
3.2	Минимальный интервал между приемами исследуемых ЛП	6 T _{1/2}	5 T _{1/2}
3.3	Стандартное проведение исследования БЭ с однократным приемом ЛП	+	+
3.4	Проведение исследования ЛП с многократным приемом ЛП при недостаточной чувствительности аналитических методик	+	+
3.5	Пределы оцениваемого доверительного интервала для АUC биоэквивалентных ЛП	80 — 125%	80 — 125% 90—110% (для ЛП с узким терапевтическим индексом)
3.6	Исключение резко выделяющихся значений при оценке БЭ	+	+
3.7	Виды биологического материала, используемого для определения концентрации ЛП	Плазма, сыворотка, цельная кровь	Плазма, сыворотка, цельная кровь, моча
4	Использование процедуры «Биовойвер»	—	+
5	Проведение исследования по двум типам: натощак и после приема пищи	— (только натощак)	+

*ОЦЕНКА
БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ
Методические
указания
МОСКВА - 2008

Действующий документ ЕАЭС

...ской
...ии от
...нии Правил
...следований
...ости лекарственных
...рамках Евразийского
...мического союза»
(ред. от 04.09.2020)

Структура документа

I. Общие положения

II. Определения

III. Требования к дизайну, проведению и оценке исследований биоэквивалентности

1. *Дизайн исследования*
2. *Референтный лекарственный препарат и исследуемый лекарственный препарат*
3. *Субъекты исследования*
4. *Проведение исследования*
5. *Исследуемые параметры*
6. *Исходное соединение или его метаболиты*
7. *Исследуемые дозировки*
8. *Методология биоаналитической части исследования*
9. *Оценка, анализ и представление результатов исследования*
10. *Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном*
11. *Лекарственные препараты с высокой вариабельностью*

IV. Тест сравнительной кинетики растворения *in vitro*

1. *Тест сравнительной кинетики растворения *in vitro* как дополнение к исследованиям биоэквивалентности*
2. *Тест сравнительной кинетики растворения в целях биоэвивера дополнительных дозировок*

V. Отчет об исследовании

1. *Отчет об исследовании биоэквивалентности*
2. *Прочие требования к представлению результатов исследования биоэквивалентности в составе регистрационного досье*

VI. Объем исследований при внесении изменений в регистрационное досье

Структура документа



Приложение N 1. Общие требования к исследованию биоэквивалентности различных ЛФ лекарственных препаратов

Приложение N 2. Требования к фармакодинамическим исследованиям в рамках изучения биоэквивалентности

Приложение N 3. Требования к сравнительным клиническим исследованиям в рамках изучения эквивалентности

Приложение N 4. Требования к биоверу, основанному на биофармацевтической системе классификации

Приложение N 5. Тест сравнительной кинетики растворения и сопоставимость профилей растворения

Приложение N 6. Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов

Приложение N 7. Требования к содержанию отчета о проведении исследования биоэквивалентности и аналитического отчета о проведении теста сравнительной кинетики растворения *in vitro*

Приложение N 8. Условные обозначения фармакокинетических параметров

Приложение N 9. Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения

Приложение N 10. Требования к проведению фармакокинетического и клинического изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

Общие положения

1. Правила устанавливают требования к разработке дизайна исследований биоэквивалентности (общего плана исследований, описания способов проведения исследований в зависимости от отбора и формирования групп субъектов исследований, маскирования данных), проведению исследований биоэквивалентности и анализу их результатов, а также основания для замены исследований *in vivo* исследованиями *in vitro*.

- Цель проведения исследований биоэквивалентности - доказать эквивалентность воспроизведенного (гибридного) лекарственного препарата референтному лекарственному препарату по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного лекарственного препарата, на воспроизведенный (гибридный) лекарственный препарат.
- Проведение исследований биоэквивалентности требуется:
 - при внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата (в частности, при изменении состава вспомогательных веществ, технологии производства, места производства, укрупнении или разукрупнении промышленной серии и т.д.),
 - на предрегистрационном этапе при существенном изменении состава, технологии производства лекарственного препарата (если основные доклинические и клинические исследования проведены с неизменным лекарственным препаратом и необходимо экстраполировать полученные данные о безопасности и эффективности на измененный лекарственный препарат),
 - при изменении лекарственной формы с немедленным высвобождением на лекарственную форму с модифицированным высвобождением, разработке комбинированных лекарственных препаратов и в иных случаях.

Общие положения

являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными



их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы.

*Указанные пределы устанавливаются для обеспечения сопоставимости биофармацевтических свойств лекарственной формы, в которой выпускаются лекарственные препараты *in vivo* (то есть сопоставимости их по эффективности и безопасности)



Два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они

Общие положения

3. Для определения скорости и степени абсорбции в исследованиях биоэквивалентности обычно используется кривая "концентрация - время".

Следующие фармакокинетические параметры и заранее установленные границы их допустимых отклонений позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов путем оценки их сравнительной биодоступности:

- площадь под кривой "концентрация - время" (AUC), отражающая величину экспозиции;
- максимальная концентрация вещества (C) в крови, плазме или сыворотке (далее также - плазма, биожидкость);
- время достижения максимальной концентрации в биожидкости (t).

*При этом C и t являются параметрами, на которые оказывает влияние скорость абсорбции действующего вещества из лекарственной формы.

4. Правила распространяются на лекарственные препараты в виде твердых ЛФ для приема внутрь с немедленным высвобождением действующего вещества, содержат требования к планированию и проведению исследований биоэквивалентности путем изучения сравнительной биодоступности разновидностей этих ЛФ с немедленным высвобождением, а также других видов ЛФ в соответствии с общими требованиями согласно приложению N 1.

- Разработка дизайна и проведение исследований, анализ данных сравнительной биодоступности для подтверждения биоэквивалентности ЛФ таких лекарственных препаратов проводятся в соответствии с требованиями раздела III настоящих Правил.
- Если биоэквивалентность невозможно подтвердить с помощью исследований биодоступности, проводятся фармакодинамические или клинические исследования, в соответствии с требованиями согласно приложениям N 2 и 3.

5. В Правилах устанавливаются критерии, в соответствии с которыми проведение исследований биодоступности in vivo не требуется (для дополнительных дозровок - в соответствии с подразделом 7 раздела III настоящих Правил, для отдельных видов ЛФ - в соответствии с приложением N 1, для процедуры биоэвивер, основанной на биофармацевтической системе классификации - в соответствии с приложением N 4).

6. При подтверждении биоэквивалентности лекарственных препаратов, которые выпускаются в ЛФ с модифицированным высвобождением, трансдермальных ЛФ и ингаляционных ЛФ, а также ЛФ для местного применения и липосомальных ЛФ исследования следует проводить в соответствии с требованиями приложений N 9 и 10, а также с актами, входящими в право Евразийского экономического союза (далее - Союз) в сфере обращения лекарственных средств.

7. Сфера применения настоящих Правил ограничена сравнением химических соединений.

- Порядок сравнения биологических лекарственных препаратов с референтными лекарственными препаратами установлены в правилах проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (далее - Комиссия).
- Подтверждение биоэквивалентности может проводиться в отношении растительных лекарственных препаратов, но основные требования, изложенные в настоящих Правилах, не применимы к растительным лекарственным препаратам, для которых действующие вещества не в полной мере охарактеризованы.

8. Настоящие Правила используются при подаче заявлений о регистрации лекарственных препаратов в рамках Союза.

9. Исследуемые лекарственные препараты, используемые в исследовании биоэквивалентности, должны производиться в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией, с представлением соответствующего документального подтверждения в регистрационном досье. Исследования биоэквивалентности, проведенные за пределами территорий Союза, должны соответствовать настоящим Правилам и другим актам, входящим в право Союза, в сфере обращения лекарственных средств.

Совет ЕЭК. Основная информация

- Дизайн исследования необходимо составить таким образом, чтобы влияние лекарственного препарата на его фармакокинетические параметры можно было отличить от влияния других факторов.
- Стандартный дизайн предполагает следующее: При сравнении 2 лекарственных препаратов рекомендуется проводить рандомизированное, двухпериодное, перекрестное в 2 последовательностях исследование с приемом однократной дозы. Периоды должны быть разделены отмывочным периодом, достаточным для снижения концентрации действующего вещества ниже порога биоаналитического определения у всех субъектов в начале второго периода исследования. Обычно для этого достаточно 5 периодов полувыведения. В особых случаях допускается проведение исследования у пациентов с многократным приемом лекарственного препарата.
- При выборе референтного лекарственного препарата исходят из следующей последовательности:
 - а) зарегистрированный в Союзе оригинальный препарат"
 - б) оригинальный ЛП, зарегистрированный в государстве, где уровень требований к регулированию фармацевтического рынка не ниже уровня, установленного в Союзе
 - в) воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный в каждом из государств-членов и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату
 - г) лекарственный препарат, имеющий опыт применения на территории одного из государств-членов не менее 25 лет
- Заявитель обязан обосновать выбор референтного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности с учетом результатов количественного определения содержания действующего вещества и данных о его растворении.

Совет ЕЭК. Основная информация

- Исследуемый лекарственный препарат, подлежащий использованию в исследовании биоэквивалентности, не должен отличаться от лекарственного препарата (по составу, технологии производства, производственному оборудованию), который поступит на фармацевтический рынок Союза, что должно быть рассмотрено и обосновано заявителем.
- Количество включенных в анализ субъектов исследования биоэквивалентности должно быть не менее 12.
- Возраст субъектов должен быть не менее 18 лет с индексом массы тела, по возможности, 18,5-30 кг/м.
- Исследования необходимо проводить среди здоровых добровольцев, за исключением случаев, когда лекарственные препараты несут очевидную угрозу их здоровью, и делают такие исследования неэтичными.
- Пол субъектов не имеет значения, однако необходимо учитывать риск для женщин детородного возраста.
- Субъекты, по возможности, должны быть некурящими; алкоголизм и наркомания (в том числе в анамнезе) являются критериями для их невключения в исследование. В некоторых случаях из соображений безопасности или в силу фармакокинетических особенностей необходимо предусмотреть фенотипирование и (или) генотипирование субъектов.
- При параллельном дизайне исследования сравниваемые группы должны быть сопоставимы по всем значимым переменным.
- Условия проведения исследования необходимо стандартизировать, в связи с чем стандартизации подлежат рацион, прием жидкости и физические нагрузки.
- Поскольку биодоступность активной части молекулы действующего вещества лекарственной формы может зависеть от длительности прохождения через желудочно-кишечный тракт и интенсивности регионарного кровотока, требуется стандартизация положения тела и физической активности субъекта.

Совет ЕЭК. Основная информация

- Исследования биоэквивалентности, как правило, проводят натощак. Если согласно общей характеристике лекарственного препарата референтного лекарственного препарата его следует применять исключительно после еды, то исследование биоэквивалентности проводят после приема пищи.
- Если регистрации подлежат несколько дозировок, то в зависимости от пропорциональности состава между различными дозировками и другими свойствами лекарственного препарата, исследование биоэквивалентности достаточно провести в отношении одной или двух дозировок. Выбор дозировки (дозировок) зависит от линейности фармакокинетики действующего вещества.
- Для получения надежных результатов, поддающихся удовлетворительной интерпретации, необходимо подробно описать используемые биоаналитические методики, полностью их валидировать и документировать. В каждом аналитическом цикле в рамках исследования необходимо подтвердить пригодность методики с использованием образцов для контроля качества.
- В исследованиях биоэквивалентности с однократным приемом лекарственного препарата к исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся: AUC (0-t) или AUC (0-72ч) соответственно и C. Отношение данных параметров исследуемого лекарственного препарата к референтному лекарственному препарату должно лежать в интервале 80,00-125,00 % при 90 процентном доверительном интервале.

Совет ЕЭК. Основная информация

- Биовейвер, основанный на биофармацевтической системе классификации (БКС), направлен на уменьшение количества исследований биоэквивалентности *in vivo*, то есть он может служить заменой биоэквивалентности *in vivo*. Проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* можно избежать, если эквивалентность *in vivo* подтверждается обоснованными данными, полученными *in vitro*.
- Принципы концепции биовейвера могут применяться для подтверждения биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, расширений оригинальных лекарственных препаратов, при внесении изменений в досье, требующих установления биоэквивалентности, для установления биоэквивалентности между лекарственными препаратами, применявшимися в начальных фазах клинических исследований, а также лекарственными препаратами, выводимыми на рынок.
- При разработке состава лекарственного препарата тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР) служит инструментом установления биофармацевтических свойств лекарственного препарата, то есть свойств, способных повлиять на биодоступность.
- По завершении разработки состава лекарственного препарата и производственного процесса ТСКР используется для контроля качества масштабирования и промышленных серий, чтобы обеспечить как постоянство качества серий, так и сопоставимость профилей растворения с сериями, использованными в опорных клинических исследованиях. Кроме того, в отдельных случаях ТСКР может служить заменой исследованиям биоэквивалентности.

Спасибо за внимание!