

## 5.8. БИОДОСТУПНОСТЬ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ГЕНЕРИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Генерические лекарственные средства должны удовлетворять тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, что и оригинальные лекарственные средства, но при этом дополнительно должно быть предоставлено убедительное подтверждение того, что они эквивалентны, ранее зарегистрированным аналогичным лекарственным средствам и клинически взаимозаменяемы с ними.

Оценка биоэквивалентности генерических лекарственных средств (средств, содержащих одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство) считается основным видом медико-биологического контроля их эффективности. Оценка биодоступности генерических лекарственных средств выполняется в случаях, если средство содержит одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе, но при этом имеет отличную лекарственную форму от оригинального лекарственного средства.

Исследования биоэквивалентности и биодоступности позволяют сделать обоснованный вывод об их эффективности по меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем проведение клинических испытаний.

Несмотря на то, что для некоторых групп лекарственных средств, в первую очередь парентеральных, содержащих компоненты хорошо растворимые в воде, не требуется проведение биоэквивалентных исследований, тем не менее, для большинства номинально эквивалентных лекарственных средств (включая большинство твердых оральных дозированных форм), должна быть проведена демонстрация терапевтической эквивалентности.

Таким образом, положения правил распространяются на генерические лекарственные средства, произведенные разными предприятиями, но которые должны быть биоэквивалентны и клинически взаимозаменяемы и не распространяются на лекарственные средства, включая биологические, такие как вакцины, сыворотки животных, препараты человеческой крови и плазмы, и препараты произведенные при помощи биотехнологии.

Настоящие правила подготовлены на основе следующих нормативных документов:

Основной целью правил является предоставление технического руководства специалистам при проведении экспертизы документации на предмет возможности регистрации и проведения испытаний генерических лекарственных средств и обеспечение гарантий пациентам по защите их здоровья, безопасности и прав.

### 2. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Приведенные ниже определения касаются терминов, использованных в настоящих правилах, так как они могут иметь иные значения в других документах и изданиях.

#### **Биологическая доступность (биодоступность, bioavailability)**

Скорость и степень доступности действующего вещества или его активного компонента из дозированной лекарственной формы в месте действия, которые определяют с помощью кривой зависимости «концентрация-время» в системном кровообращении или по выделению в моче. При этом считают, что вещество *a priori* в системном кровотоке находится в динамическом равновесии с веществом в месте действия.

Абсолютную биодоступность данной лекарственной формы определяют путем сравнения с биодоступностью (100%) этого лекарственного средства при условии

его внутрисосудистого введения (например, раствор для орального применения в сравнении с раствором для внутривенного введения).

Относительную биодоступность данной лекарственной формы определяют путем сравнения с биодоступностью другой лекарственной формы, введенной тем же или другим (но не внутривенным) путем (например, таблетки в сравнении с раствором для орального применения).

Основой проведения исследований биоэквивалентности и биодоступности генерических лекарственных средств является определение относительной биодоступности.

### **Биологическая эквивалентность (биоэквивалентность, bioequivalence)**

Два лекарственных средства биологически эквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны или они фармацевтически альтернативны и их биологические доступности (скорость и степень доступности), после приема в одной и той же молярной дозе, похожи до такой степени, что можно предполагать, что их терапевтические эффекты и показатели безопасности будут по существу одинаковыми.

### **Взаимозаменяемое лекарственное средство**

Это лекарственное средство, которое терапевтически эквивалентно эталонному лекарственному средству.

### **Генерическое лекарственное средство (родовой препарат)**

Это лекарственное средство, содержащее одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство и которое является биоэквивалентным с оригинальным и производится без лицензии от компании, владеющей оригинальным лекарственным средством и продается после истечения срока патента или других эксклюзивных прав на оригинальный препарат. Они могут продаваться под международными наименованиями или под новыми торговыми наименованиями.

Допускается присутствие на фармацевтическом рынке генерических средств в дозированных формах и/или количестве отличном от оригинальных лекарственных средств.

### **Лекарственная форма**

Это придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения.

### **Оригинальное (исходное, «инновационное») лекарственное средство**

Это лекарственное средство, которое отличается от всех ранее зарегистрированных лекарственных средств фармакологически активным действующим веществом или комбинацией таких веществ.

При проведении исследований биоэквивалентности и биодоступности «референтное» средство должно быть, по-возможности, «инновационным» средством.

### **Терапевтическая эквивалентность (therapeutic equivalence)**

Лекарственное средство является терапевтически эквивалентным другому лекарственному средству, если оно фармацевтически эквивалентно ему и после приема в одной и той же молярной дозе его клиническое воздействие с точки зрения и эффективности и безопасности, будет по существу одинаковым средству, эффективность и безопасность которого установлена, о чем свидетельствуют данные соответствующих исследований (биоэквивалентности, фармакодинамические, клинические или исследования *in vitro*).

С практической точки зрения доказательство биоэквивалентности, как правило, является наиболее подходящим способом доказательства терапевтической эквивалентности лекарственных средств при условии, что эти средства содержат вспомогательные вещества, которые известны как компоненты не влияющие на безопасность и эффективность, а также при соблюдении требований к маркировке относительно вспомогательных веществ.

В некоторых случаях, когда при подобной степени абсорбции наблюдается различная скорость всасывания, лекарственные средства могут быть признаны терапевтически эквивалентными, если такие различия не являются важными в терапевтическом отношении (для подтверждения этого могут потребоваться дополнительные клинические исследования).

#### **Фармацевтическая эквивалентность (pharmaceutical equivalence)**

Лекарственные средства являются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество одного и того же активного вещества (или веществ) в одной и той же лекарственной форме, соответствуют одним и тем же сопоставимым стандартам и применяются одинаковым способом. Однако, фармацевтическая эквивалентность не обязательно предполагает биологическую или терапевтическую эквивалентность, так как различия в наполнителях и/или в процессе производства могут приводить к различиям в эффективности препарата.

#### **Фармацевтически альтернативные лекарства (pharmaceutical alternatives)**

Лекарственные средства являются фармацевтически альтернативными, если они содержат один и тот же активный компонент (или компоненты), но различаются его химической формой (соль, эфир и др.), лекарственной формой или силой действия (активностью).

#### **Эталонное (справочное) лекарственное средство**

Это лекарственное средство, с которым предполагается взаимозаменяемость в клинической практике. Эталонное (справочное) лекарственное средство это обычно оригинальное лекарственное средство, для которого уже установлены эффективность, безопасность и качество. Там, где оригинальное лекарственное средство неизвестно, в его роли может выступать препарат, который лидирует на рынке сбыта, зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению с установленной и задокументированной эффективностью, безопасностью и качеством.

#### **Дозировка лекарственного средства**

Это количество (г, мг, мкг) лекарственного средства в единице лекарственной формы (таблетка, капсула, драже и т.д.).

#### **Доза лекарственного средства**

Это количество (г, мг, мкг) лекарственного средства на один прием (однократное или многократное применение).

### **3. РЕГИСТРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Процедура регистрации должна гарантировать, что все лекарственные средства, в том числе и генерические, прошедшие регистрацию соответствуют общепринятым стандартам качества, безопасности и эффективности, и что все условия при производстве, хранении и реализации соответствуют стандартам надлежащей производственной практики (GMP).

Номинально эквивалентные взаимозаменяемые (генерические) лекарственные средства должны содержать одинаковое количество одинаковых терапевтически активных ингредиентов и должны соответствовать фармакопейным стандартам. Однако, они обычно не являются идентичными, и при некоторых обстоятельствах их клиническая взаимозаменяемость может вызывать сомнения. Несмотря на то, что различия в цвете, форме и вкусе очевидны, и это приводит в замешательство пациентов, они часто не оказывают никакого существенного влияния на действие лекарственного средства. Однако, различия в потенциальной чувствительности из-за использования различных наполнителей, и различия в стабильности и биологической доступности, могут иметь очевидные клинические последствия. Поэтому необходимо следить не только за качеством, эффективностью и безопасностью таких лекарст-

венных средств, но и за их взаимозаменяемостью. Концепция взаимозаменяемости применима не только к лекарственным формам, но и к инструкциям по их применению и даже к техническим параметрам упаковок, если они имеют решающее значение для стабильности и срока годности.

#### **4. ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

##### **4.1. Методы исследований эквивалентности**

Для фармацевтически эквивалентных или альтернативных лекарственных средств должна быть доказана терапевтическая эквивалентность к другому средству для установления факта взаимозаменяемости. Некоторые методы таких исследований приведены ниже:

- Сравнительные исследования по оценке биологической доступности (биологической эквивалентности) на людях, при которых измеряется концентрация активного ингредиента лекарственного средства либо одного или более метаболитов в доступной биологической жидкости, например, плазма, кровь или моча.
- Сравнительные фармакодинамические исследования на людях.
- Сравнительные клинические испытания.
- Определение сравнительной кинетики растворения *in vitro* ("в пробирке") в трех буферных растворах.

Другие методы, которые также могут быть использованы для оценки биологической эквивалентности, например, исследования биологической эквивалентности на животных, допускаются лишь в особо оговоренных случаях.

Выбор процедуры исследования зависит от многих факторов, включая характеристику активного действующего вещества, лекарственного средства и наличие необходимых ресурсов для его проведения. Поэтому выбор производится исследователем исходя из настоящих правил по согласованию со спонсором и утверждается Министерством здравоохранения после проведения независимой экспертизы и рассмотрения Фармакологическим комитетом.

##### **4.2. Необходимость исследования эквивалентности и их типы**

Во всех нижеописанных случаях требуется предоставление документации об эквивалентности для генерических лекарственных средств.

При проведении исследований биоэквивалентности препарат должен сравниваться с эталонным лекарственным средством, входящим в Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь (инновационное лекарственное средство или в случае его отсутствия на рынке – лекарственное средство, которое зарегистрировано на рынке одним из первых, содержит в регистрационном досье сведения относительно клинической эффективности и безопасности и является лидером продаж и происходит из стран с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком, таких как Австрия, Канада, США, Швейцария, Япония, страны Евросоюза). Средство сравнения (референтное средство) должно быть в той же лекарственной форме и дозировке, что и испытуемое лекарство. Для выбора референтного средства можно руководствоваться рекомендуемым ВОЗ списком средств-компараторов [11].

Содержание действующего вещества в исследуемом лекарственном средстве и эталонном не должно отличаться более чем на 5%.

Если невозможно выбрать референтное средство аналогичной лекарственной формы и дозировки из имеющихся на рынке, то в качестве средства сравнения допустимо использовать фармацевтически альтернативное средство (иной лекарственной формы и дозировки). В этом случае выполняют исследование сравнительной биодоступности, в рамках которых рассчитывают, по возможности, параметры ожидаемой максимальной и минимальной стационарной концентрации и режимов равноэквивалентного дозирования.

#### **4.2.1. Исследования биоэквивалентности/биодоступности (исследования на человеке)**

Сравнительные исследования по оценке биоэквивалентности/биодоступности, осуществляемые на людях, проводятся для следующих групп лекарственных средств и форм:

- 1)** любые лекарственные формы предназначенные для перорального приема, содержащие лекарственные средства с системным действием (таблетки, капсулы, драже, порошки, сиропы, суспензии, эмульсии, микстуры, эликсиры и проч.). В случаях, когда применимы один или несколько следующих критериев предоставление данных относительно биологической эквивалентности или сравнительной биодоступности с эталонным препаратом является обязательным:
  - a)** назначаются при тяжелых патологических состояниях, требующих гарантированной терапевтической эффективности;
  - b)** узкий терапевтический спектр действия и узкие границы безопасности (крутая кривая зависимости «доза – реакция»);
  - c)** фармакокинетика осложнена изменчивой или неполной абсорбцией или окном абсорбции, нелинейная фармакокинетика, пресистемная элиминация и интенсивный метаболизм при первом прохождении более 70%;
  - d)** неблагоприятные физико-химические свойства, например, низкая растворимость, нестабильность, метастабильные модификации, слабая проницаемость;
  - e)** имеются документальные доказательства изменчивости биологической доступности самого лекарственного средства и средств сходной химической структуры и состава;
  - f)** высокое соотношение наполнителей и активных ингредиентов;
- 2)** непероральные и непарентеральные лекарственные средства, предназначенные для воздействия посредством системной абсорбции (например, мази, гели, биодеградирующие таблетки, суппозитории);
- 3)** медленно высвобождающиеся лекарственные средства и другие формы препаратов с модифицированным высвобождением активного вещества, которые предназначены для воздействия посредством системной абсорбции (включая трансдермальные терапевтические системы);
- 4)** фиксированные комбинации в комплексных средствах системного действия;
- 5)** любые качественные или количественные изменения состава лекарственного средства (в том числе изменение соотношения вспомогательных ингредиентов, соотношения активных и вспомогательных ингредиентов) выполненные после проведения предшествующих исследований эквивалентности или регистрации лекарственного средства.

В связи с тем, что концепция биоэквивалентности не приемлема для доказательства эквивалентности нерастворимых лекарственных средств, предназначенных для местного (несистемного) действия (мази, пластыри, глазные капли и др.), в этом случае проводятся сравнительные клинические или фармакодинамические исследования.

#### **4.2.2. Общие методические подходы к выполнению исследований биоэквивалентности/биодоступности**

Исследования биоэквивалентности проводятся с одной дозировкой (желательно наибольшей) данного генерического средства принимаемой натошак, даже если для регистрации он заявлен в нескольких дозировках, только в том случае, если выполняются все следующие условия:

- 1)** средство находится в лекарственной форме немодифицированного (немедленного) высвобождения;
- 2)** все дозировки данного средства произведены в одинаковых промышленных условиях, по идентичной технологии;

- 3) соотношение между активным фармакологическим ингредиентом и наполнителями во всех дозировках постоянно (в случае, если количество активного фармакологического ингредиента составляет менее 5% лекарственной формы – соотношение между ингредиентами наполнителей во всех дозировках постоянно);
- 4) в диапазоне заявленных на регистрацию дозировок зависимость «доза-эффект» для данного лекарственного средства носит линейный характер;
- 5) профили исследования кинетики растворения для всех заявленных на регистрацию дозировок лекарственного средства в трех буферных растворах эквивалентны.

Назначение исследуемого (тестируемого) препарата и препарата сравнения осуществляется в дозах, не превышающих высшие терапевтические, но достаточных для создания оптимальных условий аналитического определения их (или метаболитов) концентраций в биологических жидкостях организма с учетом чувствительности метода и возможностей аппаратуры.

В случае если на регистрацию заявляется лекарственное средство в кишечнорастворимой оболочке, средство, которое следует принимать после еды, либо пища влияет на биодоступность лекарственного средства следует проводить исследование с двукратным приемом лекарства – натощак и через 30 минут после приема горячей, высококалорийной и богатой жирами пищи.

В случае лекарственных форм пролонгированного типа действия биоэквивалентность следует проверять для каждой дозы в отдельности в условиях однократного и многократного приема (достижения стационарного состояния) если кинетика лекарственного средства нелинейна. В случае если кинетика лекарственного средства линейна, проводят испытания эквивалентности в условиях однократного приема всех дозировок, а с наибольшей дозировкой дополнительно выполняют исследования в условиях многократного приема (достижения стационарного состояния).

Для трансдермальных лекарственных форм проводят испытания с формой имеющей максимальную дозировку в условиях однократной и многократной аппликации на идентичные области тела.

Для оральных лекарственных средств с длительным периодом полуэлиминации может быть проведено исследование как с использованием перекрестного дизайна, так и исследование биологической эквивалентности/биодоступности в параллельных группах добровольцев. В обоих случаях время отбора образцов должно перекрывать время прохождения лекарственного средства по ЖКТ и его абсорбции (не менее 2-3 дней). Любое сокращение данного периода отбора проб должно быть документально обосновано. При использовании параллельного дизайна число включаемых в исследование добровольцев должно быть не менее чем в 2 раза большим, чем для дизайна с перекрестными группами.

В случаях изучения биоэквивалентности/биодоступности сильнодействующих или токсичных средств допускается проведение исследования на пациентах с использованием многократного повторного дозирования без прерывания терапии как это описано в п. 5.2.

#### **4.2.3. Исследования сравнительной кинетики растворения (исследования вне живого организма)**

Исследования теста сравнительной кинетики растворения выполняется для всех заявляемых на регистрацию дозировок средств в твердых лекарственных формах как этап предшествующий проведению исследований биологической эквивалентности или биодоступности.

Исследование выполняется в трех буферных растворах объемом 250 мл в интервале pH 1-8, при температуре 37°C (предпочтительно при pH около 1,0; 4,6 и 6,8).

Для некоторых лекарственных средств и форм эквивалентность может быть установлена после проведения такого теста сравнительной кинетики растворения в трех буферных растворах *in vitro* ("в пробирке") без выполнения исследований биоэквивалентности или биодоступности на людях. Это допустимо только в следующих случаях:

- 1) для лекарственных средств, доказательства эквивалентности которых не требуют исследований на живом организме (см. ниже);
- 2) для лекарственных средств которые относятся к I классу по биофармацевтической классификации лекарственных средств (средства-биоэверы) [5, 9, 16, 21, 24].
- 3) для генерических лекарственных средств различающихся только содержанием активного компонента и производимых одним и тем же изготовителем на одном предприятии и при этом:
  - a) соответствующее исследование по оценке биоэквивалентности было выполнено по крайней мере для одной дозировки средства (обычно наивысшей активности, если только по соображениям безопасности не был выбран препарат более низкой активности);
  - b) качественный состав лекарственных средств с различной активностью (дозировкой) в основном одинаков;
  - c) соотношение активных ингредиентов и наполнителей для лекарственных средств различной активности одинаково, или – в случае препаратов с низкой активностью (доля активного компонента менее 5% от массы лекарственной формы) – соотношение между наполнителями одинаковое;
  - d) в случае системной доступности установлено, что фармакокинетика линейна в диапазоне заявляемых на регистрацию дозировок;
- 4) для подтверждения, что качество лекарственного средства и показатели его эффективности остались прежними после внесения несущественных изменений в состав препарата или в метод его изготовления после проведения регистрации. Несущественность изменений (т.е. отсутствие их влияния на показатели фармакокинетики лекарственного средства) обосновывается документально с предоставлением полнотекстовых публикаций или отчетов.

В случаях, когда информация относительно влияния вспомогательных веществ на фармакокинетические параметры не может быть предоставлена заявителем и УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» не имеет доступа к этим данным заявитель должен провести соответствующие исследования, с тем, чтобы продемонстрировать, что различия во вспомогательных веществах не влияют на фармакокинетические параметры препарата.

#### **4.3. Отсутствие необходимости в исследованиях биоэквивалентности или биодоступности**

Следующие группы лекарственных средств считаются эквивалентными и для них не требуется предоставление специального документального подтверждения эквивалентности у человека:

- 1) Лекарственные средства вводимые парентерально (например, внутривенно, внутримышечно, подкожно или интратрахеально) в виде водных растворов, которые содержат то же активное вещество (вещества), что и инновационные эталонные средства в одинаковой с ними концентрации (концентрациях) и те же самые наполнители в сопоставимых концентрациях.
- 2) Растворы для перорального применения, которые содержат активное вещество в той же концентрации, что и эталонное средство и не содержат наполнителей, которые заведомо или предположительно воздействуют на желудочно-кишечный тракт или абсорбцию активного вещества. Положения указанного пункта не касаются сиропов, микстур, эликсиров, суспензий, эмульсий и прочих жидких лекарственных форм.

- 3) Газы.
- 4) Порошки для приготовления растворов, если раствор соответствует вышеприведенным критериям 1) или 2).
- 5) Ушные или глазные лекарственные средства, приготовленные в виде водных растворов, которые содержат одно и то же активное вещество (вещества) в одинаковой концентрации (концентрациях) и по существу те же самые наполнители в сопоставимых концентрациях.
- 6) Лекарственные средства для местного применения, приготовленные в виде водных растворов, которые содержат одно и то же активное вещество (вещества) в одинаковой концентрации (концентрациях) и по существу те же наполнители в сопоставимых концентрациях.
- 7) Ингаляционные лекарственные средства или назальные спреи, которые применяются с помощью практически одинаковых приспособлений (или без них) и приготовлены в виде водного раствора, и содержат одно и то же активное вещество (вещества) в одной и той же концентрации (концентрациях) и содержат в основном одни и те же наполнители в сопоставимых концентрациях. По решению Фармакологического и Фармакопейного комитетов может быть назначено специальное тестирование *in vitro* ("в пробирке") в отношении устройства для применения ингаляционных лекарственных средств.

В отношении требований пунктов 1), 5), 6) и 7) на заявителя возлагается обязанность документально показать, что состав наполнителей в лекарственных средствах качественно и количественно идентичен эталонным лекарственным средствам.

## **5. ДИЗАЙН И ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ И БИОДОСТУПНОСТИ НА ЛЮДЯХ**

### **5.1. Общие требования.**

В последующих пунктах сформулированы требования к дизайну и проведению исследований биодоступности и биоэквивалентности. Предполагается, что заявитель знаком с фармакокинетическими теориями, лежащими в основе исследований биодоступности. Дизайн исследования должен быть основан на достаточном знании фармакодинамики и/или фармакокинетики действующего вещества.

Исследование биоэквивалентности по существу представляет собой сравнительное изучение биодоступности, предназначенное для установления эквивалентности между испытуемым препаратом и референтным препаратом. Последующие пункты посвящены в основном исследованиям биоэквивалентности. Поскольку исследования биодоступности являются по характеру сравнительными, содержание последующих пунктов также применимо к этим исследованиям с необходимыми поправками в соответствии с задачей каждого конкретного исследования.

Методология исследований биоэквивалентности может быть использована для оценки различий фармакокинетических параметров при фармакокинетических исследованиях, таких как изучение взаимодействий «лекарство-лекарство» или «лекарство-пища», или для оценки различий в подгруппах популяции. В этом случае необходимо следовать руководящим указаниям, имеющим отношение к делу, и соответствующим образом регулировать выбор субъектов исследования, дизайн исследования и статистический анализ.

Исследования биологической эквивалентности, исследования фармакодинамики и клинические испытания должны быть проведены в строгом соответствии с положениями правил надлежащей клинической практики (GCP).

Исследования по оценке биологической эквивалентности проводятся для сравнения результатов действия испытуемого генерического лекарственного средства «на живом организме» с действием эталонного лекарственного средства.



Оценка эквивалентности может основываться на данных, полученных при однократном введении препаратов, так и при их многократном (курсовом) применении. В последнем случае необходимо, чтобы испытуемые получали препараты в одинаковой разовой дозе с одинаковым интервалом дозирования (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению данного лекарственного средства) вплоть до достижения стационарного состояния их концентраций в исследуемых биологических жидкостях.

Исследование биологической эквивалентности включает в себя назначение тестируемого и эталонного препаратов в два приема на добровольцах. Назначение второго лекарства проводится отдельно от первого после «отмывочного» периода такой продолжительности, чтобы лекарственное средство, принятое в первый раз, было полностью выведено из организма до второго приема. Этот период должен составлять не менее  $6T_{1/2}$ .

Введение исследуемого (тестируемого) лекарственного средства должно быть стандартизовано, т.е. время суток для приема и объем жидкости (обычно 150 мл) должны быть установлены и строго соблюдаться. Тестируемые лекарственные средства обычно принимаются натощак, стандартный завтрак может быть получен не ранее чем через четыре часа после начала исследования. По крайней мере в течение двух суток до приема изучаемых препаратов и в период проведения исследования испытуемые не должны получать другие лекарственные средства, причем в течение одних суток перед исследованием, равно как и на всем его протяжении необходима диета, исключающая жирную и жареную пищу, напитки, содержащие кофеин и определенные виды фруктовых соков (например, грейпфрутовый сок). При этом к водному и пищевому режиму, предъявляются требования, указанные в программе (протоколе) исследования. Меню составляется заранее и передается в пищеблок для организации питания в строгом соответствии с режимом.

Непосредственно перед введением лекарственного средства и через установленные промежутки времени отбираются образцы крови и/или мочи для определения концентрации лекарственного средства и/или одного или более метаболитов. Увеличение или уменьшение этих концентраций с течением времени в организме каждого испытуемого позволяет установить, как высвобождается лекарственное вещество из тестируемого и эталонного препаратов и как оно абсорбируется организмом. Это позволяет провести сравнение двух лекарственных средств по кривым зависимости «концентрация-время» в крови (включая плазму или сыворотку) и/или в моче и применяется для расчета метрических показателей биологической эквивалентности.

## **5.2. Испытуемые**

Оценка биоэквивалентности всех лекарственных средств, за исключением психотропных, онкохимиотерапевтических и средств, применяемых при ВИЧ-инфекции, проводится на здоровых добровольцах. Соответствующие исследования психотропных средств, а также средств, применяемых при онкологических заболеваниях и ВИЧ-инфекции, могут выполняться на психических и онкологических больных в период ремиссии заболевания и ВИЧ-инфицированных. В этом случае следует обеспечить выполнение 2 следующих условий:

- 1) поддержание постоянства курса основной терапии в группе добровольцев;
- 2) отсутствие взаимодействия лекарственных средств, входящих в основной курс с испытуемыми средствами.

Если известно, что активное вещество имеет неблагоприятные побочные реакции, а фармакологические эффекты или риск является неприемлемыми для здоровых добровольцев, то допустимо использовать крупных лабораторных животных (согласно приложению 2). Эта альтернатива должна быть обсуждена со спонсором,

внесена в программу (протокол) исследования и утверждена Министерством здравоохранения.

Популяция субъектов для исследования биологической эквивалентности должна быть как можно более однородна; чтобы снизить вариабельность не обусловленную лекарственным средством. Должны быть установлены ясные критерии включения и исключения испытуемых. По возможности испытуемые должны быть разнополые, однако риск для женщин следует рассматривать на индивидуальной основе и, если это необходимо, они должны быть предупреждены о любой опасности для плода, в случае, если они беременны.

Если в исследование включены умеренно курящие субъекты (менее 10 сигарет в день), их следует соответствующим образом идентифицировать как таковых; необходимо обсудить возможные последствия для результатов исследования.

#### **5.2.1. Критерии включения добровольцев в исследование.**

В качестве здоровых добровольцев могут привлекаться лица обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет, отвечающие следующим критериям:

- Верифицированный диагноз: «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования;
- Масса тела не выходит за пределы  $\pm 15\%$  по весо-ростовому индексу Кетле;
- Для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; в случае использования гормональных контрацептивов они должны быть отменены не менее чем за 2 месяца до начала исследования.

#### **5.2.2. Критерии исключения добровольцев из исследования.**

- Отягощенный аллергологический анамнез;
- Лекарственная непереносимость;
- Хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, системы крови;
- Хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии);
- Острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования;
- Регулярный прием лекарственных препаратов менее чем за 2 недели до начала исследования;
- Прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин, эритромицин, рифампицин и т.д.) менее чем за 30 дней до начала исследования;
- Донорство (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 месяца до начала исследования;
- Прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна 0,5 л пива, 200 мл вина или 50 мл спирта), а также анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными средствами.
- Выкуривание более 10 сигарет в день;
- Участие в I фазе клинических исследований лекарственных средств менее чем за 3 месяца до начала исследования.

#### **5.2.3. Стандартизация исследования**

Исследование должно быть спланировано так, чтобы условия испытаний способствовали снижению внутри- и межсубъектной вариабельности и позволили избежать искажения результатов. Стандартизация физических нагрузок, питания, потребления жидкостей и положения тел, ограничение в употреблении алкоголя, кофеина, некоторых фруктовых соков и лекарственных средств, не нужных для иссле-

дования, в период до и в течение исследования является важным для сведения к минимуму вариабельности всех факторов, исключая факторы, связанные с тестируемым лекарственным средством.

Если цель исследования биологической эквивалентности ставит особые вопросы (например, биологическая эквивалентность у специфических групп населения), то критерии отбора должны быть соответствующим образом скорректированы.

Следует принять во внимание фенотипирование и/или генотипирование субъектов для поисковых исследований биодоступности и всех исследований, дизайн которых предполагает параллельные группы. Это можно учитывать также при перекрестных исследованиях (например, биоэквивалентность, пропорциональность дозирования, изучение взаимодействия с пищей и др.) по соображениям безопасности или фармакокинетики. Если известно, что для лекарственного вещества характерна значительная зависимость от генетического полиморфизма, исследования могут быть проведены в группах субъектов с известным фенотипом или генотипом.

### **5.3. Этические аспекты исследований**

Участие здоровых испытуемых и больных в исследованиях биоэквивалентности лекарственных препаратов является добровольным. Доброволец (волонтер) имеет право отказаться от участия в проводимых исследованиях на любой его стадии. Этические нормы проведения испытаний биоэквивалентности регламентированы соответствующими документами. Этическую экспертизу клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов проводит Комитет по этике клинической базы исследований. Добровольцы, включенные в исследование биоэквивалентности, подписывают письменное информированное согласие, один экземпляр которого выдается добровольцу наряду с «Информацией для добровольцев, участвующих в исследовании биоэквивалентности лекарственного препарата» (Приложение 3).

### **5.4. Группа исследователей-клиницистов**

Для проведения исследований биоэквивалентности выделяются сотрудники, контролирующие состояние здоровья добровольцев, соблюдение режима, организацию питания, установку катетеров, отбор образцов крови и их обработку, оказывающие при необходимости экстренную медицинскую помощь. В состав группы обязательно должны входить врач-исследователь (1-2) и медицинская сестра (1-2).

### **5.5. Формирование банка добровольцев**

Банк добровольцев формируется в соответствии с критериями включения в исследования и исключения из исследования, указанными в разделах 5.2.1. и 5.2.2.

В беседе с врачом-исследователем доброволец должен получить следующую информацию:

- цель исследования;
- наличие разрешения на проведение исследования;
- длительность исследования;
- условия отбора проб крови;
- условия, в которых будет находиться доброволец во время исследования, пищевого и водного режима;
- ограничения в приеме лекарств во время исследования;
- возможность оказания медицинской помощи во время и после исследования;
- условия страхования и вознаграждения.

Если доброволец включается в банк данных, на него заводится индивидуальная карта, где указываются:

- ФИО, возраст, адрес, телефон, паспортные данные;
- медицинский анамнез (с указанием хронических заболеваний и аллергологический анамнез);
- перенесенные заболевания, по поводу которых доброволец находился на ста-

ционарном лечении.

В индивидуальной карте регистрируется участие добровольца во всех клинических исследованиях лекарственных средств.

#### **5.6. Формирование группы добровольцев для проведения исследований конкретного лекарственного средства**

За 1 неделю до начала испытаний добровольцы, привлекаемые к исследованиям конкретного лекарственного препарата, приглашаются в исследовательский центр. Врач-исследователь проводит с ними беседу, в ходе которой повторно собирается медицинский анамнез и проводится оценка соответствия добровольцев критериям включения в исследование (в соответствии с пп. 5.2.1. и 5.2.2.).

Затем добровольцу предоставляется информация о:

- фармакологической группе, к которой относится исследуемое лекарственное средство;
- механизме его действия;
- показаниях к применению лекарственного средства;
- возможных нежелательных эффектах;
- пути введения и дозе;
- режиме питания перед началом исследования;
- режиме дня во время проведения исследования;
- времени прибытия в исследовательский центр;
- длительности исследования;
- размере вознаграждения за участие в исследовании;
- условиях страхования, компенсации и лечения в случае причинения ущерба здоровью в связи с проведением исследования.

Добровольцу гарантируют, что при необходимости ему будет оказана квалифицированная медицинская помощь как во время, так и после проведения исследования биоэквивалентности, а так же о том, что информация о нем, полученная в ходе исследований, будет иметь конфиденциальный характер. После этого доброволец для участия в исследовании должен подписать «Информированное согласие добровольца», копия которого выдается добровольцу наряду с «Информацией для добровольцев, участвующих в исследовании биоэквивалентности лекарственного препарата».

#### **5.7. Скрининговое обследование добровольцев до начала исследований**

После подписания информированного согласия перед исследованием проводятся специальные медицинские обследования добровольцев в зависимости от фармакологических особенностей исследуемого лекарственного средства. Проводятся следующие лабораторные тесты:

- клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты);
- биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -ГГТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, калий, натрий, хлор);
- клинический анализ мочи (белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты);
- анализ крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В, С;
- электрокардиографическое исследование;
- для женщин тест на беременность.

При оценке лабораторных анализов возможны следующие варианты решений:

- если все анализы в пределах нормы, доброволец включается в исследование;
- если результаты анализов выходят за пределы, нормы доброволец исключается из испытания или анализы повторяют;
- если результаты повторного анализа положительные, доброволец включается в исследование;

- если результаты повторного исследования выходят за пределы нормы, но отклонение от нормы не имеет клинического значения, доброволец может быть включен в испытание;
- если результаты повторного анализа выходят за пределы нормы и отклонение имеет клиническое значение доброволец исключается из испытания.

Не более чем за 7 дней до начала исследования доброволец осматривается терапевтом, который проводит:

- оценку лабораторных данных и данных электрокардиографического обследования;
- сбор анамнеза (медицинского, аллергологического);
- измерение артериального давления, частоты пульса;
- физикальный осмотр по системам.

Результаты осмотра вносятся в индивидуальные регистрационные карты добровольцев. По результатам клинического осмотра и лабораторного тестирования врач-исследователь делает заключение, на основании которого добровольцы либо допускаются либо не допускаются к исследованию. Врач-исследователь составляет список добровольцев и передает его лицу, ответственному за проведение исследований. После включения добровольцев в исследование производится их рандомизация с использованием методики одномоментной простой рандомизации, результаты которой регистрируются в его карте.

#### **5.8. Подготовка клинического блока**

Клинический блок, где будут находиться добровольцы, должен включать следующие помещения: палаты для проживания добровольцев, процедурная, столовая, комната отдыха, душевая и туалет. Перед госпитализацией в указанных помещениях должна быть проведена санитарная обработка. Обязательным требованием к проведению исследований биоэквивалентности является наличие блока интенсивной терапии или реанимационного отделения.

#### **5.9. Организация питания добровольцев**

Добровольцы в ходе исследования должны получать доброкачественное и сбалансированное питание. Как правило, в меню включаются диетические блюда, исключается жирная и жареная пища и напитки, содержащие кофеин. Меню составляется накануне исследования и подается в пищеблок. Указывается время, к которому должна быть готова пища, название блюд и количество порций.

#### **5.10. Отбор проб крови**

При отборе проб крови должны соблюдаться следующие условия:

- кровь отбирается из локтевой вены через кубитальный катетер;
- первая порция крови (исходная, т.е. до приема препарата) берется утром, натощак, через 5-10 минут после установки катетера;
- испытуемый принимает исследуемый препарат или препарат сравнения, запивая его 150-200 мл кипяченой воды;
- время отбора последующих проб соответствует программе исследования;
- пробирки для отбора проб должны иметь маркировку с указанием шифра испытуемого, номера пробы и названия препарата;
- образцы биологической жидкости должны храниться при температуре не выше -20°C;
- первый прием пищи должен быть не ранее, чем через 4 ч после приема лекарственного средства;
- при возникновении экстремальной ситуации (ухудшение самочувствия, психические нарушения, желание испытуемого выйти из исследования) отбор проб прекращается;
- при возникновении непредвиденных ситуаций, исключающих возможность отбора крови в установленном временном интервале, работа с данным испытуемым продолжается, но шифрованная пробирка остается пустой;

- пробы крови с сопроводительным направлением, в котором указываются ФИО испытуемого, пол, возраст, масса тела, рост, соответствующие шифру на пробирке, предоставляются в фармакокинетическую лабораторию,

#### **5.11. Динамическое наблюдение за добровольцами**

Динамическое наблюдение за добровольцами в период отбора образцов крови осуществляется врачом-исследователем и включает:

- клинический осмотр каждые 3-8 ч (в зависимости от фармакологических особенностей препарата);
- измерение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Результаты обследования заносятся в индивидуальные карты добровольцев.

По окончании первого периода исследования после удаления катетеров проводится заключительный врачебный осмотр добровольцев. При отсутствии отклонений в состоянии здоровья добровольцев их отпускают домой до начала второго периода исследования.

Перед вторым периодом исследования проводится повторное обследование добровольцев, включающее врачебный осмотр, и, при необходимости, клинко-инструментальные исследования (ЭКГ и другие) лабораторные тесты:

- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- для женщин тест на беременность;
- и другие.

На основании результатов повторного обследования врач-исследователь допускает или не допускает добровольцев ко второму периоду исследования.

Наблюдение за добровольцами в течение второго периода отбора образцов крови осуществляется так же, как и в первом периоде.

После завершения второго периода исследования биоэквивалентности проводится заключительный врачебный осмотр. При отсутствии отклонений в состоянии здоровья добровольцев, их отпускают домой.

Для обеспечения безопасности исследования биоэквивалентности врачом-исследователем проводится мониторинг нежелательных явлений. Случаи возникновения нежелательных явлений регистрируются в индивидуальной карте добровольца и соответствующей форме.

#### **5.12. Дублеры добровольцев**

В ходе подготовки к исследованию осуществляется также подбор дублеров на случай замены выбывших из исследования добровольцев, Дублеры до начала исследования должны подписать информированное согласие и пройти обследование в том же объеме, что и добровольцы. Число дублеров составляет 4-6 человек.

Доброволец не может одновременно быть участником двух исследований биоэквивалентности.

После завершения исследования включение добровольца в следующее исследование возможно через 3 месяца или не менее чем через  $6T_{1/2}$  препарата в исследованиях которого участвовал доброволец.

#### **5.13. Исследуемые лекарственные средства**

Лекарственные средства (образцы), используемые в исследовании биологической эквивалентности для регистрационных целей, должны быть идентичны проектируемому коммерческому лекарственному средству. По этой причине, не только состав и качественные характеристики (включая стабильность), а также и методы производства должны быть идентичны тем, которые будут применяться при их дальнейшем серийном производстве.

Образцы должны быть взяты из промышленных партий. Когда это невозможно, допускается использовать партии из опытного или мелкосерийного производ-

ва, при условии, что они будут составлять не менее 1\10 (10%) объема максимальной ожидаемой партии серийного производства, но не менее 100.000 единиц.

Содержание активного лекарственного вещества (веществ) в двух исследуемых препаратах не должно отличаться более чем на 5%. Если содержание активного компонента испытуемого средства отклоняется более чем на 5% от эталонного средства с заявленным содержанием 100%, то это различие может быть в дальнейшем использовано для нормализации с помощью дозировок некоторых показателей биодоступности, чтобы облегчить сопоставление исследуемого и эталонного лекарственных средств.

В случае если проводится оценка биоэквивалентности/биодоступности для средств с фиксированной комбинацией компонентов генерическое комбинированное средство должно сравниваться с фармацевтически эквивалентным инновационным комбинированным средством. Только в случае его отсутствия на фармацевтическом рынке могут быть использованы в качестве средств сравнения монопрепараты, назначаемые одновременно в комбинации. Биоаналитические методы в этом случае должны быть подвергнуты валидации в отношении определения всех измеряемых соединений.

#### **5.14. Выбор эталонного лекарственного средства**

Инновационное лекарственное средство обычно является наиболее приемлемым эталонным препаратом для близких генерических препаратов, поскольку в целом его качество хорошо проверено, а его эффективность и безопасность надежно подтверждены в клинических испытаниях и в программах послерегистрационного надзора. В том случае, если такой препарат установить нельзя, обычно выбирают лекарственное средство, которое зарегистрировано на рынке одним из первых, содержит в регистрационном досье сведения относительно клинической эффективности и безопасности и является лидером продаж и происходит из стран с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком, таких как Австралия, Канада, США, Швейцария, Япония, страны Евросоюза.

Для выбора референтного средства можно руководствоваться рекомендуемым ВОЗ списком средств-компараторов [13].

Объективность выбора оценивается экспертами и утверждается Министерством здравоохранения. Если информация об эталонном лекарственном средстве не может быть представлена заявителем, а УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» также не располагает этими данными, должны быть проведены клинические испытания.

Генерические лекарственные средства не должны использоваться в качестве референтных препаратов до тех пор пока существует инновационное лекарственное средство, поскольку это может приводить к прогрессивно снижающейся эквивалентности последующих генерических средств и недостаточной их равноценности инновационному средству.

#### **5.15. Запасные образцы**

Достаточное количество (необходимое для проведения полного анализа) образцов каждой серии лекарственных средств, используемых для исследования, вместе с результатами их анализов и характеристик, должны храниться у спонсора для справочных и арбитражных целей с соблюдением соответствующих условий хранения не менее одного года после окончания испытаний. По специальному требованию компетентных органов, эти запасные образцы могут выдаваться им для повторной проверки этих лекарственных средств.

## 6. РЕГЛАМЕНТ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 6.1. Общая схема исследований

Исследования лекарственных средств осуществляется по слепой рандомизированной перекрестной сбалансированной схеме, включающей два периода и две последовательности – каждый испытуемый последовательно получает исследуемый препарат (Т) и препарат сравнения (R) или наоборот (схема «RT/TR»).

Однако, схема исследования зависит от типа лекарственного средства и в ряде случаев более пригодными могут быть иные схемы. Такое изменение определяется исследователем по согласованию со спонсором, вносится в программу (протокол) исследования и утверждается Министерством здравоохранения.

### 6.2. Число испытуемых

В исследование должно быть включены испытуемые, в количестве достаточном для обеспечения статистической значимости исследования. При этом мощность статистического теста для проверки биоэквивалентности должна поддерживаться на уровне не меньше 80% для выявления 20%-ных различий между показателями сравнения.

Минимальное число включенных испытуемых 18 человек. Большее число испытуемых может потребоваться для сравнения препаратов, обладающих значительной вариабельностью фармакокинетических параметров.

При планировании эксперимента априорные значения вариации основных показателей сравнения (AUC и  $C_{max}$ ), необходимые для расчета числа испытуемых, могут быть оценены по результатам сходных исследований, литературным данным, результатам пилотного исследования, а предварительная оценка необходимого числа испытуемых может быть получена с помощью таблицы 1 или номограммы приложения 4.

Если при проведении статистического сравнения уровень мощности теста оказался ниже 80%, в тех случаях, когда сравниваемые препараты оказались небоэквивалентными, для принятия обоснованного заключения о небоэквивалентности необходимо включить в исследование большее число испытуемых.

**Таблица 1. Число испытуемых, необходимых для обеспечения 80% мощности статистического критерия в случае лог-нормального распределения (границы доверительного интервала 0,80-1,25; уровень значимости -5%)**

CV* (%)	$\mu_T/\mu_R$							
	0,85	0,90	0,95	1,00	1,05	1,10	1,15	1,20
5,0	12	6	4	4	4	6	8	22
7,5	22	8	6	6	6	8	12	44
10,0	36	12	8	6	8	10	20	>48
12,5	>48	16	10	8	10	14	30	>48
15,0	>48	22	12	10	12	20	42	>48
17,5	>48	30	16	14	16	26	>48	>48
20,0	>48	38	20	16	18	32	>48	>48
22,5	>48	46	24	20	24	40	>48	>48
25,0	>48	>48	28	24	28	48	>48	>48
27,5	>48	>48	34	28	34	>48	>48	>48
30,0	>48	>48	40	32	38	>48	>48	>48

\* Примечание: CV – коэффициент вариации,  $CV = \sqrt{e^{(s^2)} - 1}$ , где

$s^2$  – средний квадрат «ошибки» или остаточная внутрииндивидуальная вариация, определяемая при дисперсионном анализе после логарифмической трансформации значений показателя;

$m_T$  – генеральное среднее показателя сравнения для исследуемого средства;

$m_R$  – генеральное среднее показателя сравнения для референтного средства



### **6.3. Интервал времени между приемом лекарственных средств**

Интервал времени между приемом препаратов зависит от длительности циркуляции лекарственного средства в организме, определяемой периодом полуэлиминации ( $T_{1/2}$ ), и должен составлять не менее  $6T_{1/2}$ .

Достаточность отмывочного периода может быть определена исходя из определения остаточных концентраций лекарства в нулевой точке перед началом второго этапа исследования, которые должны составлять не более чем 5% от величины  $C_{\max}$  первого этапа исследования.

### **6.4. Схема отбора проб**

Схема отбора проб определяется формой кривой «концентрация действующего вещества – время». Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой – не менее 2 для фазы первоначального возрастания концентрации, 2 точки вблизи планируемого времени достижения  $C_{\max}$  и не менее 3-4 точек для фазы элиминации.

Общая продолжительность наблюдения за концентрацией действующего вещества при однократном приеме лекарственного средства должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения, а при многократном приеме препарата – равной интервалу дозирования. При однократном приеме длительность наблюдения считается удовлетворительной, если для усредненного фармакокинетического профиля величина площади под кривой «концентрация - время» в пределах от нуля до момента отбора последней пробы составляет не менее 80% от полной площади.

### **6.5. Исследование метаболитов**

Использование данных о продуктах обмена в исследовании биологической эквивалентности требует осторожного подхода. Оценка биологической эквивалентности основывается в основном на измерении концентраций фармакологически активного вещества и его активных метаболитов, если таковые имеются.

Измерение концентрации метаболита исходного фармацевтического ингредиента может потребоваться в следующих случаях:

- если исследуемое лекарственное средство содержит исходный фармацевтический ингредиент в виде пролекарства;
- если метаболит вносит весомый вклад (не менее 50%) в профиль безопасности или клинической эффективности данного лекарственного средства;
- если невозможно измерить концентрацию активного лекарственного вещества ввиду слишком низких его концентраций в крови, плазме или сыворотке в течение требуемого времени с точки зрения возможности достоверного аналитического определения, или если исходный фармацевтический ингредиент является нестабильным в биологических жидкостях.

Если производится измерение в моче, определяемый метаболит должен представлять собой основную фракцию дозы. Если измерения концентрации активных метаболитов обычно считается допустимым, то определение концентрации неактивного метаболита лишь в редких случаях можно считать обоснованным.

## **7. АНАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД**

Биоаналитическую часть испытаний биоэквивалентности следует проводить в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP).

Для определения концентрации действующих веществ в плазме, сыворотке или цельной крови, а также моче могут быть использованы различные методы (физико-химические, иммунологические, микробиологические и др.), обеспечивающие возможность получения достоверных лабораторных данных о концентрации действующего вещества при выбранных условиях фармакокинетического исследования, в частности, его длительности, и отвечающие общим требованиям избирательности, точности, воспроизводимости.

Если вследствие пресистемной элиминации лекарственного средства оно не обнаруживается в крови в неизмененном состоянии и не обладает фармакологической активностью (пролекарство), необходимо определять концентрацию биологически активного метаболита.

Чтобы получить достоверные результаты, которые могут быть удовлетворительно интерпретированы, биоаналитические методы, используемые для определения активной части действующего вещества и/или продукта (продуктов) его биотрансформации в плазме крови, сыворотке, крови или моче, или любом другом подходящем биоматериале, должны быть надлежащим образом охарактеризованы, полностью валидированы и документированы. Основная цель валидации метода – доказать надежность конкретного метода для количественного определения концентрации анализируемого вещества (веществ) в данном биологическом субстрате. К характеристикам биоаналитического метода, которые важны для обеспечения приемлемости его свойств и достоверности всех результатов анализа, относятся:

- 1) стабильность имеющихся растворов и анализируемого вещества (веществ) в биологическом субстрате в условиях обработки и в течение всего периода хранения;
- 2) специфичность;
- 3) правильность;
- 4) точность;
- 5) предел количественного определения и предел обнаружения;
- 6) линейный диапазон определяемых концентраций лекарственного вещества в биожидкостях.

Валидация биоаналитического метода должна состоять из двух отдельных фаз:

- 1) фазы, предшествующей исследованию, в ходе которой проверяется соответствие метода количественного определения шести указанным выше характеристикам; и
- 2) фазы самого исследования, в ходе которой валидированный биоаналитический метод применяют для реального анализа проб биоисследования в основном для того, чтобы подтвердить стабильность, правильность и точность.

Калибровочную кривую необходимо строить для каждого анализируемого вещества в каждой серии аналитических определений; ее необходимо использовать для вычисления концентрации анализируемого вещества в образцах с неизвестным содержанием в данной серии определений. Калибровочная кривая должна включать нулевой образец (blank) и 6-8 образцов с концентрациями определяемого соединения, охватывающими спектр прогнозируемых концентраций лекарства в биологических жидкостях. С периодичностью, установленной с учетом общего количества образцов, вместе с обработанными испытуемыми образцами следует анализировать ряд отдельно приготовленных для контроля качества образцов. Кроме того, необходимо валидировать способ обработки биологических образцов и обращения с ними.

Для проверки достоверности количественного определения лекарства в образцах выполняют точечный контроль, который заключается в повторном определении концентрации лекарства как минимум в 3 образцах различной концентрации с целью окончательного принятия или отклонения результатов аналитического этапа.

Все процедуры следует выполнять в соответствии с предварительно установленными стандартными рабочими методиками (СОПы). Необходимо представить и обсудить все используемые для валидации биоаналитического метода процедуры и формулы, имеющие отношение к делу. Любое изменение биоаналитического метода перед анализом исследуемых образцов и во время его проведения может потребовать адекватной ревалидации; следует сообщать обо всех изменениях и обосновывать масштаб ревалидации.

Исследования биоэквивалентности, представляемые в регистрационных досье на аналогичные по существу лекарственные препараты, которые содержат хираль-

ные действующие вещества, должны быть проведены с использованием биоаналитических методов, специфичных в отношении энантиомеров. Исключение составляют случаи, когда

- 1) оба препарата содержат один и тот же стабильный одиночный энантиомер;
- 2) оба препарата содержат рацемат, и оба энантиомера характеризуются линейной фармакокинетикой.

## **8. АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

Оценка биодоступности лекарственного средства или его основного биологически активного метаболита (если изучаемые препараты представляют собой пролекарства) основывается на сравнении значений фармакокинетических параметров, оцененных непосредственно по данным «концентрация (C) – время (t)» для исследуемого препарата и препарата сравнения.

Графическое представление данных фармакокинетики исследуемых (тестируемый и эталонный) препаратов может производиться как с помощью несглаженных кривых (проходящих через точки, соответствующие значениям измеренных концентраций), так и сглаженных кривых (не выходящих за пределы доверительных интервалов в каждой точке измерения).

Для минимизации погрешностей измерений следует использовать следующие методы: метод наименьших интервалов и/или метод скользящего среднего.

### **8.1. Параметры, подлежащие оценке**

#### **8.1.1. Однократное введение лекарственного средства**

На основании первичных результатов рассчитывают необходимые параметры биодоступности, а именно:  $AUC_t$ ,  $AUC$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $Ae_t$ ,  $Ae$  (в зависимости от ситуации) или любые другие подтверждаемые параметры (см. приложение 1). Следует указать метод расчета значений  $AUC$ .

Для получения дополнительной информации можно рассчитать  $t_{1/2}$  и  $MRT$ .

При исследованиях биоэквивалентности  $AUC_t$  наиболее достоверно отражает степень абсорбции.

Индивидуальные значения площади под кривыми «концентрация-время» –  $AUC$  (как в пределах длительности наблюдения за концентрацией лекарственного средства –  $AUC_t$ , так в в пределах от 0 до  $\infty$  –  $AUC$ ), максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и времени ее достижения ( $t_{max}$ ) следует оценить внемоделными методами по данным «концентрация-время», установленным у каждого испытуемого для каждого из изучаемых препаратов.

Значения параметров  $C_{max}$  и  $t_{max}$  оценивают как наибольшее из измеренных значений концентрации и соответствующее время наблюдаемого максимума. Величину  $AUC_t$  рассчитывают при помощи метода обычных или логарифмических трапеций. Значения  $AUC$  определяют по формуле:  $AUC = AUC_t + C_t/k_{el}$ , где  $C_t$  и  $k_{el}$  – расчетные значения концентрации лекарственного средства в последней пробе и константы элиминации, соответственно. Для вычисления  $C_t$  и  $k_{el}$  конечный (моноэкспоненциальный) участок фармакокинетической кривой описывают с помощью нелинейного регрессионного анализа.

При достаточной длительности наблюдения, когда  $AUC_t > 80\% AUC$ , (см. раздел 6.4.), для оценки полноты всасывания исследуемого препарата следует использовать значения  $AUC_t$ , а при условии, что  $AUC_t < 80\% AUC$  – значения  $AUC$ .

Последующий анализ фармакокинетических данных предусматривает вычисление индивидуальных отношений  $AUC_t$  или  $AUC$ , (соответственно  $f'$  и  $f$  – оценки относительной степени всасывания) и  $C_{max}$  ( $f''$ ) – для любых лекарственных форм, отношений  $C_{max}/AUC_t$  или  $C_{max}/AUC$  как характеристик скорости всасывания – для обычных форм, а для форм пролонгированного действия – продолжительность пе-

риода времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает 75% от  $C_{max}$  ( $T > 75\% C_{max}$ ).

### **8.1.2. Многократное введение лекарственного средства**

В случаях оговоренных в п. 4.2.2., а также в тех случаях, когда ввиду недостаточной чувствительности аналитического метода получить полноценные фармакокинетические профили после однократного введения лекарственного средства невозможно, а также когда внутрииндивидуальная вариабельность концентрации лекарственного средства при однократном введении выше, чем при его длительном введении, оценка биоэквивалентности препаратов проводится после их многократного введения.

В стационарных условиях (ss), реализующихся при повторяющемся введении лекарственных препаратов в одинаковой дозе с одним и тем же интервалом дозирования ( $\tau$ ), индивидуальные фармакокинетические профили следует охарактеризовать значениями площади под кривой «концентрация-время» в пределах интервала дозирования после установления стационарного распределения препарата -  $AUC_{\tau,ss}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{max}/AUC_{\tau,ss}$  значениями минимальной концентрации ( $C_{min}$  – концентрация в конце интервала дозирования), а также значениями флуктуации (разности между значениями  $C_{max}$  и  $C_{min}$  отнесенной к средней стационарной концентрации ( $C_{ss} = AUC_{\tau,ss}/\tau$ )). Также вычисляют индивидуальные значения отношений  $AUC_{\tau,ss}$  и  $C_{max}$  для исследуемого препарата и препарата сравнения (соответственно  $f'$  и  $f''$ ).

Для форм пролонгированного действия рассчитываются продолжительность периода времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает среднее стационарное значение  $C_{ss}$  ( $T > C_{ss}$ ), а также  $T > 75\% C_{max}$ .

### **8.2. Статистическая оценка биоэквивалентности**

Оценка биоэквивалентности проводится по параметрам сравнения, выбранным в соответствии со схемой введения препарата (однократное в многократное введение) и его лекарственной формой (обычная или пролонгированного действия).

Статистический анализ проводят в предположении о лог-нормальном распределении параметров  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  и  $C_{max}/AUC$  и нормальном распределении остальных параметров за исключением  $t_{max}$ . В предположении о лог-нормальном распределении, сравнение средних значений параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения проводится на основе мультипликативной модели, а доверительные интервалы строятся для отношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализируются с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; параметрический метод).

Для обычной рандомизированной перекрестной схемы статистическая модель дисперсионного анализа должна включать следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных:

- различия между препаратами (вариация обусловленная типом препарата),
- различия между испытуемыми (межиндивидуальные различия),
- последовательность приема препаратов (вариация обусловленная последовательностью приема препаратов),
- периоды исследования (вариация обусловленная дизайном исследования).

Дисперсионный анализ применяется для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого из указанных факторов в наблюдаемую вариабельность. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации используется при расчете доверительного интервала для отношения средних значений соответствующего параметра.

Процедура статистического сравнения состоит в вычислении параметрических двусторонних 90%-ных доверительных интервалов для отношений соответствующих средних значений для исследуемого препарата и препарата сравнения.

### **8.3. Оценка биоэквивалентности**

Препараты считаются биоэквивалентными, если:

- границы оцененного доверительного интервала для  $C_{\max}$ ,  $AUC_t$  или  $AUC$ , а также  $AUC_{\tau,ss}$ , находятся в пределах 80-125%;
- для показателей  $C_{\max}/AUC_t$ ,  $C_{\max}/AUC$  или  $C_{\max}/AUC_{\tau,ss}$  характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляют 75-133%;
- дисперсионный анализ не выявляет статистически значимых различий по каждому из факторов вариации данных.

Описанная процедура базируется на применении методов параметрической статистики, если распределение оцениваемых параметров нормально или лог-нормально, в противном случае следует пользоваться методами непараметрической статистики.

Для средств с высокой степенью вариабельности (внутрииндивидуальная вариабельность по результатам ANOVA  $\geq 30\%$ ) границы доверительных интервалов для показателей  $C_{\max}$ ,  $AUC_t$  или  $AUC$  могут быть расширены с учетом терапевтической категории лекарственного средства до 75-133% с предоставлением документального обоснования данного расширения интервала.

## **9. ИСКЛЮЧЕНИЕ РЕЗКО ВЫДЕЛЯЮЩИХСЯ НАБЛЮДЕНИЙ**

При проведении исследования биоэквивалентности может быть обнаружено, что у одного или нескольких испытуемых различия между параметрами или их отношениями значимо отличаются от таковых у основной группы (резко выделяющиеся наблюдения – «outliers»). Выявление таких наблюдений проводится при помощи специальных статистических тестов. Для демонстрации наличия таких наблюдений приводятся графики индивидуальных стандартизованных различий (центрированных по среднему значению и нормированных по стандартному отклонению).

Резко выделяющиеся наблюдения могут не приниматься в расчет при оценке биоэквивалентности при условии, что справедливость исключения этих данных доказана.

## **10. ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Программа (протокол) исследования составляется в строгом соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP) и должна содержать:

- сведения об исследуемых лекарственных средствах (лекарственная форма, дозировка, фирма производитель);
- сведения об испытуемых и их числе;
- план рандомизации;
- дозу и режим дозирования;
- интервал времени между приемом исследуемого препарата и препарата сравнения;
- биоматериал, в котором предполагается определять концентрацию лекарственного вещества;
- схему отбора проб и условия их хранения;
- сведения об аналитическом методе;
- сведения о методах фармакокинетического анализа;
- сведения о критериях биоэквивалентности.

## **11. ОТЧЕТНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ**

Отчет об исследовании биологической эквивалентности должен содержать всю документацию по программе (протоколу), проведению испытаний и оценкам в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) испытаний лекарственных средств.

Таким образом отчет должен содержать следующую документацию:

- утвержденную программу (протокол) исследований;

- названия исследуемых лекарственных средств;
- наименование фирм-изготовителей;
- номера серий исследуемых средств и данные о сроке их годности;
- сведения о содержании действующего вещества в изученных средствах;
- демографические и клинические (если испытания проведены на больных) данные об испытуемых (анамнез заболевания, диагноз, характер поражения внутренних органов и их функциональное состояние на момент проведения исследований);
- способ введения и дозы;
- план рандомизации;
- методика отбора биоматериалов и его предварительной обработки, условия хранения проб;
- описание аналитического метода, включающего метрологические характеристики и первичные аналитические данные (например, демонстрационные хроматограммы, если использованы хроматографические методы); к отчету прилагается репрезентативное количество распечаток аналитических данных (данные полной калибровки и анализа проб полученных как минимум от 1 добровольца);
- сообщение об аналитической валидационной оценке;
- описание процедур фармакокинетического анализа и оценки биоквивалентности с указанием использованных программных средств;
- результаты определения содержания действующего вещества в биопробах, соответствующие средние значения и величины стандартных отклонений;
- индивидуальные фармакокинетические профили;
- усредненные фармакокинетические профили;
- индивидуальные значения параметров фармакокинетики, соответствующие средние значения и величины стандартных отклонений;
- средние геометрические значения лог-нормально распределенных параметров фармакокинетики, соответствующие интервальные оценки;
- индивидуальные карты испытаний, содержащие демографические данные добровольцев (при проведении исследований на больных – также диагноз и номер истории болезни), сведения о дате проведения испытаний, номерах серий изученных препаратов, дозе и путях введения, а также значения основных фармакокинетических параметров.
- характеристика исследовательских баз;
- одобрение Этического комитета на проведение исследований;
- оформленные и подписанные информированные согласия добровольцев на участие в исследовании;
- образец памятки добровольца.

В отчете должны быть указаны фамилия имя и отчество ответственного исследователя (исследователей), место проведения исследования и период проведения исследования. Исследователи также должны поставить подписи под соответствующим разделом (разделами) отчета.

Должны быть указаны использованные методики расчета применявшихся фармакокинетических параметров (например, AUC) по исходным данным. При этом исключение отдельных данных следует обосновать. Если данные были подсчитаны, используя фармакокинетические модели, модель и методика расчета должна быть обоснована. Отдельные кривые зависимости «концентрация в плазме-время» могут быть построены по линейной\линейной шкале или также по линейной\логарифмической шкале. Кроме того, следует представить все отдельные данные и результаты испытания, включая и данные по испытуемым, которые были исключены из исследования. Все факты исключения испытуемых должны быть описаны и объяснены.

Статистический отчет должен быть достаточно подробным с полным описанием процедур расчета всех параметров, которые фигурируют в тексте отчета, чтобы в случае необходимости можно было повторить статистические анализы. Если применявшиеся статистические методы отклоняются от методов, указанных в программе (протоколе), должны быть указаны причины этих изменений.

***Отдельно от отчета представляются результаты определения содержания действующего вещества в биопробах, соответствующие средние значения и величины стандартных отклонений на электронном носителе.***

## **12. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах или пациентах могут быть использованы для установления эквивалентности между двумя лекарственными средствами. Это может быть необходимо, если лекарственное средство и/или его метаболит (метаболиты) в плазме или моче не могут быть определены количественно с достаточной точностью и чувствительностью. Кроме того, фармакодинамические исследования на людях необходимы в тех случаях, когда измерения концентраций лекарственного средства не может продемонстрировать эффективность и безопасность конкретного лекарственного средства. Например, это относится к препаратам местного применения, у которых не ожидается, что лекарственное средство будет абсорбировано в системное кровообращение.

При фармакодинамических исследованиях условия, в которых они проводятся, должны строго контролироваться, так же, как и при исследовании биологической эквивалентности. Эти условия должны отвечать требованиям надлежащей клинической практики (GCP) для испытаний лекарственных средств.

При планировании, проведении и оценке результатов исследования должны соблюдаться следующие требования:

- измеряемая реакция должна представлять собой фармакологический или терапевтический эффект, подтверждающий эффективность и/или безопасность лекарственного средства;
- методика должна быть валидирована с точки зрения точности, воспроизводимости, специфичности и достоверности;
- ни испытуемое, ни эталонное лекарственные средства не должны вызывать максимальную реакцию в ходе исследования, поскольку может оказаться невозможным выявить различия между действующими веществами, применяемыми в дозах, которые вызывают максимальные или близкие к максимальным эффекты; изучение взаимодействия «доза-реакция» может стать необходимой частью исследования;
- реакция должна измеряться количественно двойным слепым методом и результаты должны записываться с помощью соответствующего прибора с воспроизведением, чтобы обеспечить регистрацию фармакодинамических явлений, которые заменяют концентрацию в плазме. Когда такие измерения невозможны, можно провести регистрацию по шкале визуальных аналогов, а если данные ограничены качественными показателями (с разделением на категории), потребуется специальный статистический анализ;
- испытуемые, не реагирующие на лекарственное средство, должны быть исключены из исследования после предварительного скрининга, и в программе (протоколе) должны быть указаны критерии, по которым идентифицируются реагирующие и не реагирующие испытуемые;
- если возможен серьезный плацебо-эффект, в схему испытания можно внести поправку на этот эффект посредством включения лечения плацебо в качестве третьей фазы в этой схеме;

- в схеме исследования должна быть предусмотрена лежащая в основе патология и история болезни и приведена информация о воспроизводимости исходных условий
- если не пригоден перекрестный метод исследования необходимо использовать метод параллельных групп.

В исследованиях, в которых регистрируют непрерывные переменные, изменение интенсивности действия лекарственного средства, наблюдаемое в течение некоторого промежутка времени, может быть описано таким же образом, что и в исследовании для измерения концентрации препарата в плазме. Можно вывести параметры, описывающие площадь под кривой «эффект-время», максимальную реакцию и время, когда происходит эта реакция.

Статистические методы, применяемые для оценки результатов исследования, в основном, те же, что и при исследованиях биологической эквивалентности. Однако, следует сделать поправку на потенциальную нелинейность взаимосвязи между дозой и площадью под кривой «эффект-время», построенной по результатам исследования «доза-реакция». Однако, следует отметить, что обычный допустимый диапазон для оценки биологической эквивалентности, как правило, слишком широк и поэтому неприемлем; в связи с этим его необходимо определять на основании ситуационного анализа и описывать в программе (протоколе).

### **13. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ**

Для некоторых лекарственных средств и форм кривые зависимости «концентрация в плазме - время» не пригодны для оценки эквивалентности двух действующих веществ. Также не могут быть проведены и фармакодинамические исследования из-за отсутствия значимых и измеримых фармакодинамических параметров. В этих обстоятельствах для демонстрации эквивалентности двух препаратов необходимо проведение клинических испытаний. При таком клиническом испытании применяются те же статистические принципы, что и при исследовании биологической эквивалентности. Число пациентов, включенных в исследование, будет зависеть от вариабельности планируемых параметров и допустимого диапазона, и обычно намного больше, чем это требуется при исследовании биологической эквивалентности.

В программе (протоколе) проведения таких испытаний должны быть четко определены следующие положения:

- контрольные параметры: обычно это важные конечные клинические результаты, на основании которых могут быть рассчитаны интенсивность и начало проявления реакции организма, если это существенно;
- масштаб допустимого диапазона: его следует определять на основе ситуационного анализа, принимая во внимание специфические клинические условия, например, естественное течение заболевания, эффективность доступных методов лечения и выбранный запланированный параметр. В отличие от исследования биологической эквивалентности (где используется стандартный допустимый диапазон), масштаб допустимого диапазона в клинических испытаниях не может базироваться на общей согласованности по всем терапевтическим классам и показаниям;
- использованные статистические методы: в настоящее время общепринятым является метод определения доверительного интервала, при этом главная проблема заключается в том, чтобы исследуемый препарат не уступал эталонному более чем на строго заданную величину. Поэтому целесообразен расчет одностороннего доверительного интервала (для эффективности и/или безопасности). Доверительный интервал может быть получен параметрическим или непараметрическим методами.



Там где это возможно, в схему испытания следует включить этап плацебо, и иногда целесообразно включить в завершающие сравнительные испытания анализ конечных результатов по оценке безопасности.

#### **14. ТЕСТ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ IN VITRO (ИСПЫТАНИЕ НА РАСТВОРЕНИЕ)**

Сравнительные исследования по оценке растворимости in vitro ("вне живого организма") должны выполняться как дополнение к исследованию in vivo. Таким образом, анализ растворимости in vitro ("вне живого организма"), как единственная информация об эквивалентности неприменим для лекарственных средств и форм, перечисленных в качестве примера 4.2.1.-1) пп. а)-f). Этот показатель может применяться при испытаниях лекарственных средств перечисленных в п. 4.2.2.

Лекарственное средство состоит из лекарственного вещества и вспомогательных веществ. Соотношение между ними, вид вспомогательных веществ и способ производства готового лекарственного средства должны быть выбраны на основании состава, физико-химических и объемных свойств лекарственного препарата, а также его способности к абсорбции. Все это в целом придает каждому препарату определенные характеристики растворения.

В ходе разработки лекарственного средства испытание на растворение используют в качестве средства идентификации факторов состава, которые влияют и могут оказывать решающее влияние на биодоступность лекарственного средства. Как только определены состав и процесс производства, испытание на растворение используют при контроле качества серий, произведенных при масштабировании процесса, и промышленных серий, чтобы обеспечить уверенность как в постоянстве от серии к серии, так и в том, что профили растворения остаются подобными профилям растворения серий, используемых для проведения клинических испытаний. Кроме того, испытание на растворение может быть использовано для подтверждения биодоступности нового лекарственного средства, биоэквивалентности по существу аналогичного препарата или при внесении изменений в состав и технологию производства.

Таким образом, исследования сравнительной кинетики растворения in vitro могут служить для нескольких целей:

1. обеспечение качества:
  - для получения информации об испытываемых сериях, используемых в исследованиях биодоступности/биоэквивалентности и основных клинических исследованиях, чтобы подтвердить показатели с целью контроля качества;
  - для использования при контроле качества как способ доказательства постоянства при производстве;
  - для получения информации о препарате сравнения, используемом в ходе исследований биодоступности/биоэквивалентности и основных клинических исследований.
2. в качестве замены заключения о биоэквивалентности
  - для доказательства подобия референтных препаратов;
  - для доказательства подобия между различными составами препарата (с изменениями и новыми, включая по существу аналогичные препараты) и референтным лекарственным препаратом;
  - для сбора информации о постоянстве от серии к серии препаратов (испытываемого и референтного), которые будут использованы при выборе приемлемых серий для исследования in vivo.

Методология проведения испытания должна соответствовать фармакопейным требованиям, если не показано, что эти требования являются неподходящими. Могут быть рассмотрены альтернативные методы, если обосновано, что они явля-

ются селективными и с их помощью можно отличить серии с приемлемыми и неприемлемыми характеристиками *in vivo*.

Если действующее вещество считается хорошо растворимым, справедливо ожидать, что не будет никаких проблем относительно биодоступности, если еще и лекарственная форма быстро растворяется в физиологическом интервале pH, предполагаемом после введения препарата. В таких случаях можно отказаться от исследования на основании аналогичного случая изучения препарата и подобия профилей растворения, которые получены при селективных испытаниях, а также при условии соблюдения других критериев исключения, изложенных в пп. 4.2.2. Подобие должно быть обосновано с помощью профилей растворения, содержащих не менее трех точек контроля и полученных в трех различных буферных растворах – в интервале pH 1-6,8, если необходимо, интервал pH должен составлять от 1 до 8).

В случае лекарственного препарата или вспомогательных веществ, не чувствительных к pH (неионизируемые соединения, хорошо растворимые в воде), требуются профили только в двух буферных растворах.

Если лекарственное вещество имеет плохую растворимость и высокую липофильность (и, как следствие, высокую проницаемость через биологические мембраны), то фактором, ограничивающим скорость абсорбции, может быть растворение лекарственной формы. Это также имеет место в том случае, когда одно или несколько вспомогательных веществ обеспечивают контролируемое высвобождение и последующее растворение действующего вещества. В таких случаях рекомендуются различные условия испытания; следует проводить адекватный отбор проб до тех пор, пока либо не растворится 90% лекарственного вещества, либо не будет достигнута асимптота. Знание характеристик растворения при различных условиях (например, pH, перемешивание, ионная сила, присутствие поверхностно-активных веществ, вязкость, осмотическое давление) является важным, поскольку поведение твердой системы *in vivo* может быть критическим для растворения лекарственного препарата независимо от физико-химических свойств действующего вещества. Для исследования критических параметров и для оптимизации таких условий может быть использовано соответствующее экспериментальное статистическое планирование.

Для подтверждения подобия профилей растворения приемлемы любые методы при условии, что они обоснованы и валидированы.

Подобие может быть установлено путем сравнения результатов, полученных модельно-зависимыми и модельно-независимыми методами, например, с помощью линейной регрессии количества вещества (в процентах), растворенного к определенным моментам времени, с помощью статистического сравнения параметров функции Вейбулла (Weibull function) или с помощью вычисления коэффициента подобия (фактора сходимости), например, как описано ниже:

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \times \sum (\overline{R}_i - \overline{T}_i)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

В этом уравнении:

$f_2$  – коэффициент подобия (фактор сходимости);

$n$  – число временных точек контроля;

$R_i$  - количество лекарственного средства, перешедшего в раствор из препарата сравнения (референтного препарата) в  $i$ -той временной точке, %;

$T_i$  - количество лекарственного средства, перешедшего в раствор из испытуемого препарата в  $i$ -той временной точке, %.

Оценка подобия основана на следующих условиях:

- не менее трех временных точек контроля (для препаратов с контролируемым высвобождением действующего вещества - не менее 5);
- 12 отдельных значений в каждой временной точке контроля для каждого пре-

парата;

- не более одного среднего значения, превышающего 85% для каждого состава;
- относительное стандартное отклонение среднего значения для каждого препарата должно быть менее 10%, начиная со второй и до последней временной точки контроля.

Значение критерия  $f_2$  должно лежать в пределах 50-100, что подтверждает подобие (эквивалентность) двух профилей растворения. Если более 85% лекарственного препарата растворяется в течение 15 мин, профили растворения могут быть признаны подобными без последующей математической оценки.

Если этот тест проводят для контроля качества лекарственного средства, информацию о растворимости *in vitro* необходимо внести в документацию, представляемую на регистрацию.

## **15. КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ КОЛЕБАНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ОТКАЗ В РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Новое лекарственное средство, биологическая доступность которого находится за пределами допустимого размаха варьирования при сопоставлении с существующим лекарственным средством не является взаимозаменяемым. Регистрация препарата с более низкой биодоступностью не может быть произведена по соображениям эффективности. Напротив, реализация лекарственного средства с более высокой биодоступностью (сверхбиодоступность) не может быть разрешена из соображений безопасности. В этом случае возможны два варианта решения проблемы:

1. Если состав лекарственного средства со сверхвысокой доступностью изменен таким образом, что он стал биоэквивалентным существующему лекарственному средству, он может считаться взаимозаменяемым препаратом. Однако это решение может оказаться не идеальным, поскольку действенность лекарственных форм с более низкой биодоступностью имеет склонность к изменениям.

2. Лекарственная форма с повышенной биодоступностью, в которой содержание действующего вещества снижено, может рассматриваться как новая (усовершенствованная) лекарственная форма, но это решение обычно требует подтверждения данными клинических испытаний. Такое лекарственное средство не должно считаться взаимозаменяемым с существующим препаратом, и обычно оно становится эталонным продуктом для будущих взаимозаменяемых лекарственных средств. Название нового лекарственного средства должно быть таким, чтобы его нельзя было спутать с прежним одобренным лекарственным средством (средствами).

# ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

$C_{\max}$	– наблюдаемый максимум или пик концентрации лекарственного средства (или метаболита) в плазме, сыворотке или крови.
$C_{\min}$	– минимальная концентрация в плазме.
$C_{\max}\text{-ratio}$	– соотношение геометрических средних величин $C_{\max}$ анализируемых и эталонных препаратов
$C_{ss}$	– концентрация лекарственного вещества при стационарных (равновесных) условиях
$C_{av}$	– средняя концентрация в плазме крови
AUC	– площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства (или метаболита) в плазме (или сыворотке) или в цельной крови от времени. Величина AUC может быть отнесена к конкретному промежутку времени, например AUC для периода от 0 до 12 ч изображается как $AUC_{12}$
$AUC_t$	– AUC от нуля до последней количественно оцениваемой концентрации
$AUC_{\infty}$	– AUC от нуля до бесконечности, определяется экстраполяцией
$AUC_{t,ss}$	– AUC для интервала между приемами лекарственного средства ( $\tau$ ) в стационарном состоянии
AUC-ratio	– соотношение геометрических средних AUC-величин анализируемых и эталонных препаратов
Ae	– степень кумулятивного извлечения исходного лекарственного средства (или метаболита) из мочи. Величина Ae может быть определена для конкретного промежутка времени, например Ae от 0 до 12 ч может быть выражена как $Ae_{12}$
$Ae_t$	– Ae от нуля до последней количественно оцениваемой концентрации
$Ae_{\infty}$	– Ae от нуля до бесконечности, определяется экстраполяцией
$Ae_{t,ss}$	– Ae для интервала между приемами лекарственного средства в стационарном состоянии
$dAe/dt$	– степень экскреции исходного лекарственного средства (или метаболита) с мочой
t	– время от момента приема (введения) лекарственного средства
$t_{\max}$	– время после введения лекарственного средства, в которое отмечается $C_{\max}$
$t_{\max}\text{-diff}$	– разность между арифметическими средними $t_{\max}$ величин анализируемого и эталонного препаратов
$T_{1/2}$	– период полувыведения лекарственного вещества из плазмы (сыворотки, цельной крови)
MRT	– среднее время удержания
f	– относительная степень всасывания (относительная биодоступность) лекарственного вещества, определяемая отношением $AUC_{t,T}/AUC_{t,R}$ (в процентах), для испытуемого препарата (T) и препарата сравнения (R)
f'	– относительная степень всасывания лекарственного вещества, определяемая отношением $AUC_{\infty,T}/AUC_{\infty,R}$ (в процентах), для испытуемого препарата (T) и препарата сравнения (R)
f''	– относительная степень всасывания лекарственного вещества, определяемая отношением $C_{\max,T}/C_{\max,R}$ (в процентах), для испытуемого препарата (T) и препарата сравнения (R)
P	– уровень вероятности, при котором статистическая гипотеза верна
T	– длительность наблюдения за концентрацией лекарственного вещества
t	– интервал дозирования при многократном приеме (введении) лекарственного средства

**ПРИЛОЖЕНИЕ 2.**

**ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ДЛЯ КОТОРЫХ ДОПУСКАЕТСЯ  
ПРОВЕДЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ НА КРУПНЫХ  
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

№	Фармакотерапев- тическая группа	МНН	Доза <sub>min</sub> , мг	Доза <sub>max</sub> , мг	T <sub>max</sub> , ч	T <sub>1/2</sub> , ч
1	Нейролептики	хлорпромазин*	25	75	2-4	61 сут
		левомепромазин	25	50	1-3	15-78
		галоперидол	1,5	4,5	2-6	13-40
		сульпирид	200	600	4,5	7
2	Антиконвульсанты	этосуксимид	250		1-4	60 ч
		карбамазепин*	100	200	4-8	15
		вальпроевая кислота	150		2-3	8-20
3	Снотворные	фенобарбитал	100	10	1-2	2-10
		нитразепам*	5	15	1-4	26
		зопиклон	7,5	15	1-3	3,5-6
		мидазолам	7,5	100	0,5	1,5-2,5
4	Миорелаксанты	толперизон	50	25	0,5-1,0	1,5
		баклофен	10	25	2-3	4
5	Антидепрессанты	амитриптилин*	10	25	2-7,7	9-25
		мапротилин*	10	20	8	43-45
6	Транквилизаторы	феназепам	10			10-18

*Примечание: средства помеченные знаком (\*) исследуются также по активному метаболиту.*

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

**ОБРАЗЕЦ ФОРМЫ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ ДОБРОВОЛЬЦА НА  
УЧАСТИЕ В ИСПЫТАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ/БИОДОСТУПНОСТИ**

Я, \_\_\_\_\_,

паспорт: серия \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_ выдан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

проживающий по адресу \_\_\_\_\_

внимательно ознакомился с информацией о целях и правилах проведения исследования и добровольно соглашаюсь участвовать в исследовании биоэквивалентности препарата \_\_\_\_\_, производства фирмы \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, в сравнении с препаратом \_\_\_\_\_, производства фирмы \_\_\_\_\_.

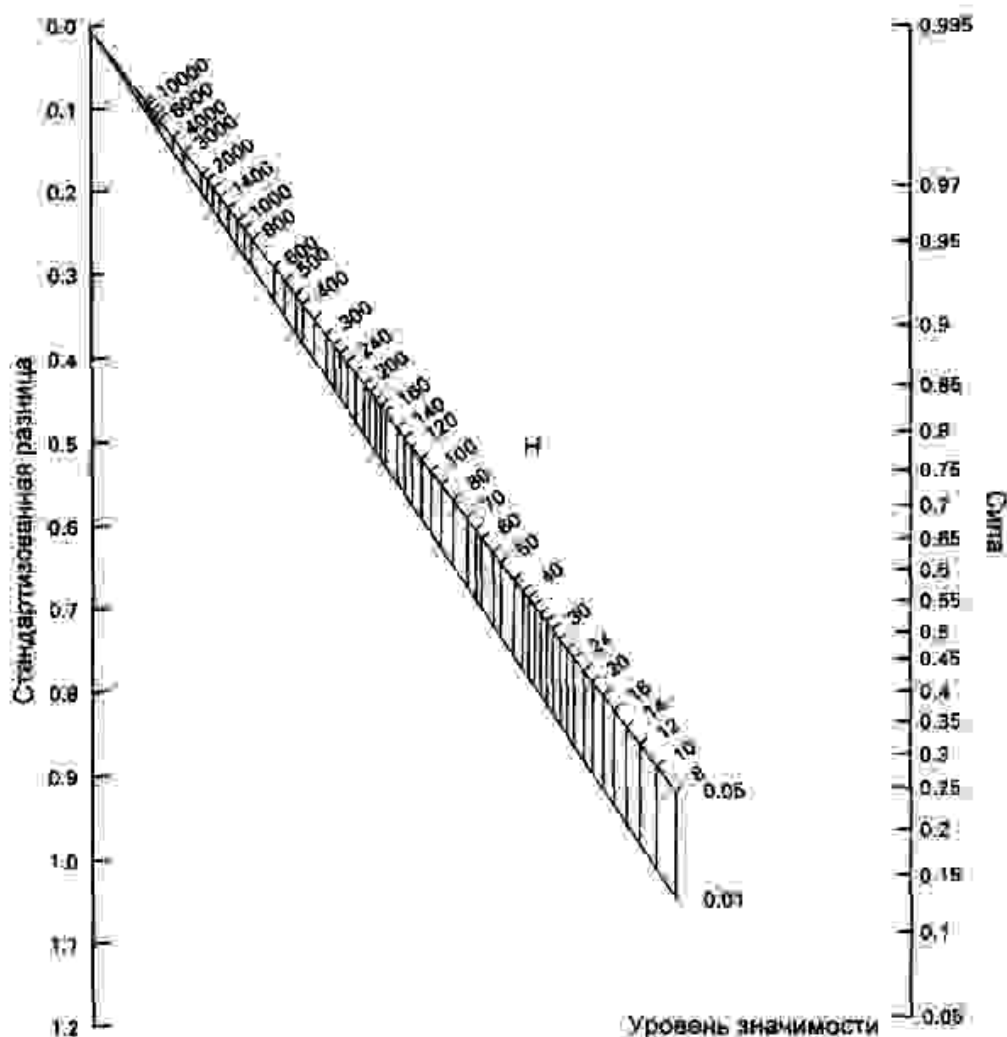
1. Я получил полное объяснение врача-исследователя \_\_\_\_\_ относительно целей и продолжительности исследования, а также того, что от меня требуется.
2. Я информирован о том, что на момент проведения исследования лекарственный препарат не имеет номера государственной регистрации.
3. Я предупрежден о том, что данное исследование может сопровождаться некоторым дискомфортом, и в его процессе не исключено какое-либо вредное воздействие на мое здоровье или самочувствие.
4. Я получил возможность задать любые интересующие меня вопросы врачу-исследователю по всем аспектам исследования. Я понял все данные мне рекомендации и в меру моих знаний осознал полученную информацию.
5. Я согласен, чтобы врач-исследователь обратился к моему лечащему врачу и известил последнего о моем участии в исследовании. Я разрешаю моему лечащему врачу сообщить в конфиденциальном порядке о состоянии моего здоровья, вредных привычках и перенесенных заболеваниях врачу-исследователю.
6. Я согласен подчиняться инструкциям, получаемым в течение исследования, добросовестно сотрудничать с врачом-исследователем и немедленно сообщать ему о любого рода нарушениях со стороны моего здоровья, изменениях моего самочувствия и информировать его обо всех неожиданных или необычных симптомах, когда бы они не возникли.
7. Я согласен, чтобы информация, полученная в ходе исследования, использовалась в полной мере и передавалась в Фармакологический государственный комитет и Министерство здравоохранения РБ, а также в организацию, по заказу которой проводится исследование.
8. Я извещен, что имею полное право в любой момент прекратить свое участие в исследовании без необходимости обосновывать свое решение. Мой отказ от участия в исследовании не повлечет за собой изменения отношения ко мне медицинского персонала.
9. В случае моего решения о прекращении участия в исследовании биоэквивалентности, я обязуюсь информировать об этом врача-исследователя для того, чтобы предоставить ему возможность оценить мое состояние и дать необходимые рекомендации.
10. Если моему здоровью или благополучию будет причинен ущерб, непосредственно связанный с моим участием в исследовании, спонсор исследования выплатит мне компенсацию. Если виновность спонсора доказана, денежное выражение этой компенсации должно устанавливаться белорусскими судебными органами в соответствии с существующими нормами. Сумма компенсации может быть пересмотрена в случае моей частичной вины в возникновении данного ущерба.
11. Мне была предоставлена копия данного информированного согласия. Я согласен принять участие в исследовании.

Ф.И.О. добровольца: \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Подтверждаю, что подробно объяснил сущность, цель и возможный риск данного исследования добровольцу.

Ф.И.О. врача-исследователя: \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

# ПРИЛОЖЕНИЕ 4. **НОМОГРАММА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОСТАТОЧНОГО ЧИСЛА ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.**



По: Gore, Altman Statistics in Practice. – Brit. Med. Assoc. – London, 1982. – P. 7

**Пример:** При проведении исследования биоэквивалентности на 18 добровольцах показатели  $AUC_t$  для испытуемого препарата составили  $288,53 \pm 55,86$  нг×ч/мл, а для препарата сравнения  $259,93 \pm 40,78$  нг×ч/мл.

Таким образом, ожидаемое выявляемое отличие составляет:

$$|AUC_{t,R} - AUC_{t,T}| = |259,93 - 288,53| = 28,6$$

стандартное отклонение для этого отличия:

$$\frac{s_R + s_T}{2} = \frac{55,86 + 40,78}{2} = 48,32$$

стандартизованная разница, таким образом составит:

$$\text{Станд.разница} = \frac{\text{выявл.отличие}}{\text{ст.отклонение}} = \frac{28,6}{48,32} = 0,59$$

Выбирая 0,8 за значения мощности (силы), следует соединить значения 0,59 слева и 0,8 справа. Линия пересечет диагональ для  $\alpha=0,05$  на числе 90. Таким образом – 90 минимальное число пациентов, которые должны быть включены в исследование для выявления данного различия.

Для расчета мощности настоящего исследования необходимо соединить линией стандартизованную разницу 0,59 слева и реальное число участников – 18 человек для настоящего исследования – на диагонали. Продолжение линии пересечет шкалу для мощности (силы) в точке 0,22. Таким образом, мощность настоящего исследования – 22%.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 5.

### БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА (БКС)

БКС основана на водорастворимости и способности лекарственных субстанций абсорбироваться в кишечнике. Она классифицирует все активные фармацевтические ингредиенты на 4 класса:

- Класс I – хорошо растворимые, с высокой степенью абсорбции
- Класс II – плохо растворимые, с высокой степенью абсорбции
- Класс III – хорошо растворимые, с низкой степенью абсорбции
- Класс IV – плохо растворимые, с низкой степенью абсорбции

#### ***Хорошо растворимые лекарственные средства***

Активные фармацевтические ингредиенты считаются хорошо растворимыми если самая высокая дозировка средства в виде твердой пероральной дозированной формы растворяется в 250 мл или менее водной среды в пределах интервала значений pH от 1,2 до 6,8. Профиль растворимости активного фармацевтического ингредиента должен определяться при температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  и в водной среде. Рекомендуется минимум три повторных определения растворимости при каждом значении pH.

Генерический продукт считается **очень быстро растворимым** в случае когда не менее чем 85% от заявленного содержания лекарственной субстанции растворяется в течение 15 минут или менее при применении лопастного аппарата (75 rpm) или корзинки (100 rpm) в объеме 900 мл или менее в каждой из следующих сред: раствор HCl pH 1,2; ацетатный буфер pH 4,5 и фосфатный буфер pH 6,8.

Генерический продукт считается **быстро растворимым** в случае когда не менее чем 85% от заявленного содержания лекарственной субстанции растворяется в течение 30 минут или менее при применении лопастного аппарата (75 rpm) или корзинки (100 rpm) в объеме 900 мл или менее в каждой из следующих сред: раствор HCl pH 1,2; ацетатный буфер pH 4,5 и фосфатный буфер pH 6,8.

#### ***Средства с высокой степенью абсорбции***

Активное фармацевтическое вещество считается обладающим высокой степенью кишечной абсорбции в случае если степень всасывания у человека составляет  $\geq 85\%$ , основываясь на определении баланса относительной биодоступности, либо в сравнении с внутривенным путем введения данного средства. Приемлемые альтернативные методы для определения растворимости включают в себя:

- кишечная перфузия *in vivo* у людей, или
- определение проницаемости *in vitro* с использованием культур клеток и тканей человека или животных.

Когда используется один из этих двух методов для определения проницаемости, должна быть продемонстрирована приемлемость методологии, включая определение проницаемости сравнительно с проницаемостью референтного препарата, для которого было доказано, что абсорбируемая фракция дозы составляет не менее 85%.

Подтверждающие данные должны быть предоставлены путем применения также следующих вспомогательных методов:

- кишечная перфузия *in vivo* или *in situ* с использованием животных моделей, или
- *in vivo* проницаемость через монослой эпителиальных культивируемых клеток (например, Caco-2) используя валидированную методику с активным фармацевтическим ингредиентом известной проницаемости,

однако данные из двух последних методик не считаются приемлемыми в случае если они являются единственным из представленных доказательств высокой степени абсорбции. В этих экспериментах высокая проницаемость оценивается относительно высокой проницаемости ряда средств сравнения с доказанной проницаемостью и уровнем абсорбируемой фракции.



# ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Методических указаний «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» / И.Б. Бондарева, В.Б. Герасимов, А.П. Дрожжин и др, утвержденных Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации 10.08.2004 г.;
2. Руководства 42-7.1:2005 «Руководство по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности.» - Министерство здравоохранения Украины, Киев. – 2005 г.;
3. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 423 с.
4. Фирсов А.А., Пиотровский В.К. Фармакокинетические методы в биоинформации. Итоги науки и техники. – М.: ВИНТИ, 1984. – Т.14. – С. 114-227.
5. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability // Pharm. Res. – 1995. – Vol. 12. – P. 413-420.
6. Bioavailability assessment from pharmacologic data: Method and clinical evaluation / G. Stagni, A.M.M. Shepherd, Yanjuan Liu, W.R. Gillespie // J. Pharmacokinet. Biopharm. – 1997. – Vol. 25, №3. – P. 349-362.
7. Bioequivalence Assessment. Methods and Applications / Steinijans V.W. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. & Toxicol. – Vol. 30 (Suppl. 1). – 1992. – P. 1-66.
8. Bioequivalence Studies: Single vs Multiple Dose / Steinijans V.W., Sauter R., Jonkman H.G. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. & Toxicol. 1989. – Vol. 27. – P. 261-266.
9. Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extensions / Yu L.X., Amidon G.L., Polli J.E., et al. // Pharm. Res. – 2002. – Vol. 19. – P. 921-925.
10. Biowaiver monographs references: examples // J. Pharm. Sci. – 2004. – Vol. 93, № 8. – P. 1945-1956; J. Pharm. Sci. – 2005. – Vol. 94, № 7. – P. 1389-1395; J. Pharm. Sci. – 2005. – Vol. 94, № 8. – P. 1611-1617.
11. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. – London, 2001. – P. 1-40.
12. Diletti E., Hauschke D., Steinijans V.W. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. & Toxicol. – 1991. – Vol. 29. – P. 1-8.
13. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. 36<sup>th</sup> Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. – WHO Technical Report Series. - № 902. – 2002. – P. 161-180.
14. Guideline for bioequivalence studies of generic products (Japan). [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/Generic/be97E.html](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/Generic/be97E.html)
15. Hauschke D., Steinijans V.W., Diletti E.A. Distribution-free Procedure for the Statistical Analysis of Bioequivalence Studies // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. & Toxicol. – 1990. – Vol. 28. – P. 72-78.
16. HHS/FDA Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. – Aug. 2000. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
17. In vitro dissolution profile comparison. Statistics and Analysis of the Similarity factor,  $f_2$  / Shah V.P., Tsong Y., Sathe P., Liu J.P. // Pharm. Res. – 1998. – Vol. 15. – P. 889-896.
18. In vivo Bioequivalence Guidances. – U.S. Pharmacopeia 24-NF 19< Supplement 2. – 2000. – 1090, P. 2056-2098.
19. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. – Commission of the European Communities. – III/54/89-EN. – Dec. 1991. – P. 1-20.

20. Jawien W. On continuity of integration methods for AUC: A note // J. Pharmacokinet. Biopharm. – 1998. – Vol. 26, №1. – P. 125-130.
21. Lindenberg M., Kopp S., Dressman J.B. Classification of orally administered drug on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system // Eur. J. Pharmaceutics and Biopharm. – 2004. – Vol. 58. – P. 265-278.
22. Lund R.E. Tables for an Approximate Test for Outliers in Linear Models // Technometrics. – 1975. – Vol. 17. – P. 473-476.
23. Midha K.K., Rawson M.J., Hubbard J.W. Commentary: The Role of Metabolites in Bioequivalence // Pharmaceutical Research. – 2004. – Vol. 21. – P. 1331-1344.
24. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification / Kasim N.A., Whitehouse M., Ramachandran C. et al. // Molecular Pharmaceutics. – 2004. – Vol. 1. – P. 85-96.
25. Moore J.W., Flanner H.H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles // Pharm. Tech. – 1996. – Vol. 20, № 6. – P. 64-74.
26. Schuirmann D.J. A comparison of the two one-side tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability // J. Pharmacokinet. Biopharm. – 1987. – Vol. 15. – P. 657-680.
27. Steinijans V.W., Diletti E. Statistical Analysis of Bioavailability Studies: Parametric and Nonparametric Confidence Intervals // Eur. J. Clin Pharmacol. – 1983. – Vol. 24. – P. 127-136.
28. Tothfalusi L., Endrenyi L. Limits for scaled average bioequivalence of highly variable drugs and drug products // Pharmaceutical Research. – 2003. – Vol. 20. – P. 382-389.
29. Tothfalusi L., Endrenyi L., Midha K.K., Rawson M.J., Hubbard J.W. Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs // Pharmaceutical Research. – 2001. – Vol. 18. – P. 728-733.
30. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. – U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. – Aug. 2000.