



РУКОВОДСТВО

Руководства по клиническим исследованиям ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

**Исследование
биодоступности и биоэквивалентности**

Руководство 42-7.1:2005

Издание официальное

**Киев
Министерство здравоохранения Украины
2005**

ПРЕДИСЛОВИЕ

1 РАЗРАБОТАНО: Государственным фармакологическим центром МЗ Украины и ГП «Государственный научный центр лекарственных средств» (ГП «ГНЦЛС»)

РАЗРАБОТЧИКИ: **В. Мальцев**, д-р мед. наук (руководитель разработки); **Н. Ляпунов**, д-р фарм. наук (руководитель разработки); **В. Чумак**, канд. хим. наук; **Т. Бухтиарова**, д-р мед. наук; **Е. Безуглая**, канд. фарм. наук; **Т. Ефимцева**, канд. мед. наук; **В. Либина**, канд. биол. наук; **Л. Ковтун**, канд. мед. наук

ВНЕСЕНО: Государственным фармакологическим центром Министерства здравоохранения Украины

2 ПРИНЯТО И ВВЕДЕНО В ДЕЙСТВИЕ: приказ Министерства здравоохранения Украины от __ апреля 2005 г. № ____

3 Это руководство соответствует:

СРМР/EWP/QWP/1401/98 Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, 2001 (СРМР/EWP/QWP/1401/98 Руководящие указания по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, 2001) в части разделов 3, 4, 5 и приложения А

Степень соответствия — модифицированный (MOD)

Перевод с английского языка (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРВЫЕ

Право собственности на этот документ принадлежит Министерству здравоохранения Украины. Воспроизводить, тиражировать и распространять его полностью или частично на каких-либо носителях информации без официального разрешения Министерства здравоохранения Украины запрещено. Относительно урегулирования прав собственности необходимо обращаться в Министерство здравоохранения Украины.

Содержание

	с.
Национальное введение	V
1 Область применения	1
2 Нормативные ссылки	
3 Термины и определения понятий	
4 Обозначения и сокращения	
5 Рекомендации в отношении исследования биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств	
5.1 Общая информация	
5.2 Цель и особенности применения руководства	
5.3 Дизайн и проведение исследований	
5.3.1 Дизайн	
5.3.2 Субъекты исследований	
5.3.2.1 Выбор субъектов исследований	
5.3.2.2 Стандартизация исследования	
5.3.2.3 Включение больных в исследование	
5.3.2.4 Генетическое фенотипирование	
5.3.3 Исследуемые параметры	
5.3.4 Химический анализ	
5.3.5 Референтный и испытуемый препараты	
5.3.6 Анализ данных	
5.3.6.1 Статистический анализ	
5.3.6.2 Допустимые пределы для фармакокинетических параметров	
5.3.6.3 Анализ отклонений от плана исследований	
5.3.6.4 Замечание относительно индивидуальной и популяционной биоэквивалентности	
5.3.7 Растворение <i>in vitro</i> в дополнение к исследованию биоэквивалентности	
5.3.8 Отчет о результатах	
5.4 Информация в регистрационном досье на лекарственные препараты, содержащие новые действующие вещества	
5.4.1 Биодоступность	
5.4.2 Биоэквивалентность	
5.5 Информация в регистрационном досье на лекарственные препараты, содержащие ранее разрешенные действующие вещества	
5.5.1 Исследования биоэквивалентности	
5.5.1.1 Лекарственные формы системного действия с немедленным высвобождением для орального применения	
5.5.1.2 Растворы для орального применения	
5.5.1.3 Лекарственные формы системного действия с немедленным высвобождением не для орального применения	
5.5.1.4 Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и трансдермальные лекарственные формы	
5.5.1.5 Комбинированные препараты	
5.5.1.6 Растворы для парентерального применения	
5.5.1.7 Газы	
5.5.1.8 Препараты для местного применения	
5.5.2 Растворение <i>in vitro</i>	
5.5.3 Изменения	
5.5.4 Пропорциональность дозы в лекарственных формах с немедленным высвобождением для орального применения	
5.5.5 Супербиодоступность	
Приложение А Испытание на растворение	
Приложение Б Библиография	

НАЦИОНАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ

В фармацевтическом секторе Украины происходит гармонизация законодательной и нормативной базы с соответствующими директивами и нормами Европейского Союза (ЕС). В ЕС структура регистрационного досье установлена в Общем техническом документе (Common Technical Document — CTD). В CTD приведены ссылки на специальные руководства, в соответствии с которыми следует проводить клинические исследования лекарственных средств. Общий методический подход к организации исследований по биодоступности и биоэквивалентности и представлению информации об этих исследованиях в регистрационном досье представлен в руководстве CPMP/EWP/QWP/1401/98 «Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence». Это руководство является базовым нормативным документом, определяющим объем и виды конкретных исследований в зависимости от характеристик лекарственной формы и действующих веществ, а также от того, является ли лекарственное средство оригинальным или по существу аналогичным препаратом (препаратом-генериком).

Настоящее руководство разработано на основании руководства CPMP/EWP/QWP/1401/98 по исследованию биодоступности и биоэквивалентности, принятого Европейским агентством по оценке лекарственных препаратов (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — EMEA) 26 июля 2001 г.

В руководство внесены такие редакционные и структурные изменения:

а) в соответствии с ДСТУ 1.5:2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» дополнительно введены разделы «Область применения», «Нормативные ссылки», «Обозначения и сокращения» и приложение Б «Библиография». В связи с этим положения руководства CPMP/EWP/QWP/1401/98 приведены в следующих разделах и пунктах настоящего руководства:

— термины и определения из раздела 2 «Definitions» приведены в разделе 3 «Термины и определения понятий». Дополнительно в разделе 3 указаны также другие используемые термины и даны ссылки на нормативные документы, в которых приведены их определения. В связи с этим номера терминов в разделе 2 «Definitions» соотносятся с нумерацией этих терминов в разделе 3 настоящего руководства следующим образом: номеру 2.1 соответствует подпункт 3.4.1, номеру 2.2 — 3.4.2 и т.д.;

— обозначения, приведенные в приложении I «Explanation of the symbols in paragraph 3.3», приведены в разделе 4 «Обозначения и сокращения», соответственно чему в тексте руководства даются ссылки на раздел 4;

— приложение II «Dissolution testing» имеет буквенное обозначение А;

— основные положения руководства CPMP/EWP/QWP/1401/98, изложенные в разделах 1, 3, 4 и 5, в настоящем руководстве приведены в разделе 5. В соответствии с этим номер каждого подраздела, пункта и подпункта имеет дополнительно цифру 5 (например, 5.3.1 вместо 3.1). Чтобы было достигнуто такое соответствие, начинающееся с подраздела 5.3, раздел 1 «Introduction» разделен в настоящем руководстве на два подраздела 5.1 «Общая информация» и 5.2 «Цель и особенности применения руководства». В целом измененная структура дает возможность сравнивать содержание обоих руководств;

б) ссылки на упоминаемые в тексте нормативные документы приведены в полном объеме в разделе 2 «Нормативные ссылки». Вместо ссылок на некоторые руководства ЕС и ИСН в тексте сделаны ссылки на принятые Минздравом Украины соответствующие гармонизированные руководства. При упоминании в тексте руководств, принятых ЕС и/или ИСН, в сносках в конце соответствующих страниц указано: «Рекомендуется пользоваться указанным(и) документом(ами). Он(и) будет(ут) введен(ы) в действие в Украине с момента его(их) принятия в установленном порядке».

в) в руководстве заменены слова: «торговая лицензия» («marketing authorisation») — на «регистрационное удостоверение»; «лицензированный препарат» — на «зарегистрированный препарат»; «заинтересованное государство ЕС» — на «Украина или заинтересованное государство»; в подразделах 5.4 и 5.5 вместо слов «Заявки для препаратов...» («Applications for Products...») указано «Информация в регистрационном досье на лекарственные препараты...»;

г) вместо слов «фармакопейные требования» указано «требования Государственной Фармакопеи Украины или Европейской Фармакопеи», поскольку Государственная Фармакопея Украины гармонизирована с Европейской Фармакопеей;

д) в пункте 3.4.5 упоминание о «The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2A. — Notice to Applicants» и решении Европейского Суда (декабрь 1998) по делу «Generics» вынесено из текста в сноску;

е) в п. 5.3.5 информация о подаче в ЕС заявки, сопровождаемой сокращенным досье, вынесена в примечание, в котором дополнительно указано, что требования к сокращенному досье на получение торговой лицензии в ЕС установлены Директивой 2003/63/ЕС. Вместо слов «Заинтересованные государства ЕС могут затребовать от первого государства ЕС информацию...» указано «Уполномоченные органы Украины при необходимости могут потребовать от заявителя информацию...»; вместо слов «...лекарственное

средство, зарегистрированное в заинтересованном государстве ЕС как референтный препарат» указано «лекарственное средство, зарегистрированное в Украине или заинтересованном государстве как референтный препарат»;

ж) вместо упоминания Директивы 75/318/ЕЕС с поправками в подразделе 5.2 настоящего руководства указано, что им следует пользоваться с учетом положений соответствующих постановлений и директив ЕС, ссылки на которые приведены в приложении Б «Библиография»; дополнительно даны ссылки на директивы, постановления и руководства ЕС относительно регистрационного досье и вносимых в него изменений, которые были приняты после введения в действие руководства по исследованию биодоступности и биоэквивалентности; кроме того, в подразделе 5.2 приведены полные и актуализированные названия руководств ЕС и ICH и дополнительно дана рекомендация пользоваться настоящим руководством совместно с Государственной Фармакопеей Украины;

з) дополнения и изменения выделены другим шрифтом и буквой ^N.

РУКОВОДСТВО

**Руководства по клиническим исследованиям
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Исследование биодоступности и биоэквивалентности****Настанови з клінічних випробувань
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Дослідження біодоступності та біоеквівалентності****Guidelines on clinical trials
MEDICINAL PRODUCTS
Investigation of bioavailability and bioequivalence**

Дата введення 2005-06-01

1 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее руководство распространяется на лекарственные средства для человека и устанавливает рекомендации относительно структуры и организации исследований по биодоступности и биоэквивалентности, а также информации об этих исследованиях, которую следует включать в регистрационное досье на лекарственные средства.

Настоящее руководство рекомендуется для предприятий, организаций и учреждений, которые разрабатывают и/или серийно производят лекарственные средства на территории Украины, независимо от ведомственного подчинения и формы собственности, для научно-экспертных организаций и регуляторных органов, а также экспертов и инспекторов, осуществляющих экспертизу на этапе регистрации (перерегистрации) лекарственных средств и инспектирование клинических учреждений, в которых проводят исследования биодоступности и биоэквивалентности.

Настоящее руководство рекомендуется применять при планировании и проведении исследований по биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств, а также при составлении регистрационного досье и его экспертизе.

Настоящее руководство не распространяется на биологические (в том числе иммунобиологические) препараты.

2 НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В этом руководстве имеются ссылки на такие нормативные документы:

Державна Фармакопея України. Перше видання. — Харків, 2001

(Государственная Фармакопея Украины. Первое издание. — Харьков, 2001)

Настанова 42-01-2001 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

(Руководство 42-01-2001 Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика)

Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка

(Руководство 42-3.1:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка)

Настанова 42-3.4:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів

(Руководство 42-3.4:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Производство готовых лекарственных средств)

Настанова 42-3.5:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів

(Руководство 42-3.5:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Валидация процессов)

CPMP/QWP/604/96 Note for Guidance on quality of modified release products: A. Oral dosage forms; B. Transdermal dosage forms; Section 1 (Quality), 1999

(CPMP/QWP/604/96 Руководящие указания в отношении качества препаратов с модифицированным высвобождением: А. Оральные лекарственные формы; В. Трансдермальные лекарственные формы; Отдел 1 (Качество), 1999)

The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2B. — Notice to applicants. Medicinal products for human use. Common Technical Document

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 2В. — Информация для заявителей. Лекарственные средства для применения у человека. Общий технический документ)

Руководство 42-7.1:2005

European Pharmacopoeia. 5th Edition. 2004

(Европейская Фармакопея. 5^е издание. 2004)

The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3C. — Guidelines. Medicinal products for human use. Efficacy. — 3CC3a. — Pharmacokinetic studies in man

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 3C. — Руководства. Лекарственные средства для применения у человека. Эффективность. — 3CC3a. — Фармакокинетические исследования на человеке)

CPMP/EWP/280/96 Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation), 1999

(CPMP/EWP/280/96 Руководящие указания в отношении качества оральных и трансдермальных препаратов с модифицированным высвобождением: Раздел II (Фармакокинетическая и клиническая оценка), 1999)

The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3C. — Guidelines. Medicinal products for human use. Efficacy. — 3CC29a (revision 1993). — Investigation of chiral active substances

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 3C. — Руководства. Лекарственные средства для применения у человека. Эффективность. — 3CC29a (пересмотрено в 1993). — Исследование хиральных активных субстанций)

CPMP/EWP/240/95 Note for Guidance on fixed combination medicinal products, 1996

(CPMP/EWP/240/95 Руководящие указания в отношении лекарственных препаратов с фиксированными комбинациями действующих веществ, 1996)

CPMP/EWP/239/95 final Note for Guidance on clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, 1995

(CPMP/EWP/239/95 final Руководящие указания в отношении клинических требований к лекарственным средствам для местного применения, которые оказывают местное действие и содержат известные ингредиенты, 1995)

CPMP/EWP/560/95 Note for Guidance on the investigation of drug interactions, 1997

(CPMP/EWP/560/95 Руководящие указания по исследованию лекарственных взаимодействий, 1997)

CPMP/ICH/381/95 (Q2A) Note for guidance on validation of analytical methods: definitions and terminology, 1995

(CPMP/ICH/381/95 (Q2A) Руководящие указания по валидации аналитических методик: термины и определения, 1995)

CPMP/ICH/281/95 (Q2B) Note for guidance on validation of analytical procedures: methodology, 1996

(CPMP/ICH/281/95 (Q2B) Руководящие указания по валидации аналитических методик: методология, 1996)

CPMP/ICH/137/95 (E3) Note for guidance on structure and content of clinical study reports, 1995

(CPMP/ICH/137/95 (E3) Руководящие указания в отношении структуры и содержания отчетов по клиническому изучению, 1995)

CPMP/ICH/135/95 (E6) Note for guidance on good clinical practice, 1997

(CPMP/ICH/135/95 (E6) Руководящие указания по надлежащей клинической практике, 1997)

CPMP/ICH/291/95 (E8) Note for guidance on general consideration for clinical trials, 1997

(CPMP/ICH/291/95 (E8) Руководящие указания по общим вопросам в отношении клинических испытаний, 1997)

CPMP/ICH/363/96 (E9) Note for guidance on statistical principles for clinical trials, 1998

(CPMP/ICH/363/96 (E9) Руководящие указания в отношении статистических принципов для клинических испытаний, 1998)

CPMP/ICH/364/96 (E10) Note for guidance on choice of control group in clinical trials, 2000

(CPMP/ICH/364/96 (E10) Руководящие указания в отношении выбора контрольной группы при клинических испытаниях, 2000)

The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 3B. — Guidelines. Medicinal products for human use. Efficacy. — 3B17a — Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 3B. — Руководства. Лекарственные средства для применения у человека. Эффективность. — 3B17a. — Вспомогательные вещества в маркировке и листке-вкладыше для лекарственных средств для человека)

3 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОНЯТИЙ

3.1 В этом руководстве использован термин, установленный в Государственной Фармакопее Украины (ГФУ): тест «Растворение».

3.2 В этом руководстве использованы термины, установленные в Руководстве 42-3.1:2004: действующее вещество (лекарственное вещество; активный фармацевтический ингредиент); вспомогательное вещество, лекарственная форма; сила действия лекарственного средства.

3.3 В этом руководстве использован термин, установленный в Руководстве 42-3.4:2004: готовое лекарственное средство.

3.4 Ниже приведены определения терминов, дополнительно использованных в этом руководстве. Термины на английском языке, соответствующие стандартизованным в этом разделе терминам, приведены на основании [1].

3.4.1 фармацевтическая эквивалентность (*pharmaceutical equivalence*)

Лекарственные препараты являются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одно и то же количество одного и того же действующего вещества (одних и тех же действующих веществ) в одних и тех же лекарственных формах, которые соответствуют требованиям одних и тех же или сопоставимых стандартов.

Фармацевтическая эквивалентность не обязательно предполагает биоэквивалентность, поскольку различия во вспомогательных веществах и/или в процессе производства могут привести к более быстрому или более медленному растворению и/или к более быстрой или более медленной абсорбции.

3.4.2 фармацевтически альтернативные препараты (*pharmaceutical alternatives*)

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

3.4.3 биодоступность (*bioavailability*)

Биодоступность означает скорость и степень, с которой действующее вещество или его активный компонент абсорбируется (всасывается) из лекарственной формы и становится доступным в месте действия.

В большинстве случаев вещества предназначены для проявления системного терапевтического действия, и, таким образом, можно дать более практичное определение с учетом того, что вещество в системном кровотоке находится в динамическом равновесии с веществом в месте действия. При этом биодоступность понимается как степень и скорость, с которой вещество или его активная часть доставляется из лекарственной формы в системный кровоток.

Может быть полезно провести разграничение между «абсолютной биодоступностью» данной лекарственной формы, которую определяют путем сравнения с биодоступностью (100 %) после внутривенного введения (например, раствор для орального применения в сравнении с раствором для внутривенного введения), и «относительной биодоступностью», которую 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).

3.4.4 биоэквивалентность (*bioequivalence*)

Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными, и если их биодоступности после введения в одной и той же молярной дозе подобны до такой степени, что эффекты этих препаратов в отношении эффективности и безопасности будут по существу одинаковыми.

В качестве альтернативы классическим исследованиям биодоступности с использованием фармакокинетических конечных точек для оценки биоэквивалентности можно предусмотреть другие виды исследований, например, исследования с участием людей с использованием клинических или фармакодинамических конечных точек, исследования на животных с использованием моделей или исследования *in vitro*, если они являются надлежащим образом обоснованными и/или валидированными.

3.4.5 по существу аналогичные препараты (*essentially similar products*)

Лекарственный препарат является по существу аналогичным оригинальному препарату, если он удовлетворяет критериям одного и того же количественного и качественного состава в отношении действующих веществ, одной и той же лекарственной формы, и является биоэквивалентным, если только не является очевидным с научной точки зрения, что он отличается от оригинального препарата в отношении безопасности и эффективности¹.

Если расширить это понятие, обычно считают, что для препаратов с немедленным высвобождением концепция аналогичности по существу применима также к различным лекарственным формам для орального применения (таблеткам и капсулам), содержащим одно и то же действующее вещество.

Необходимость сравнительного изучения биодоступности для доказательства биоэквивалентности указана в п. 5.5.1. Обеспокоенность относительно различий в аналогичных по существу лекарственных препаратах основана на использовании разных вспомогательных веществ и способов производства, которые, в конечном счете, могут оказать влияние на безопасность и эффективность. В случае лекарственных форм с немедленным высвобождением изучение биоэквивалентности — это широко распространенное средство доказательства того, что эти различия не оказывают влияния на характеристики лекарственного препарата с данным составом в отношении скорости и степени абсорбции. Желательно, чтобы вспомогательные вещества были лишены какого-либо действия или чтобы их безопасное применение было гарантировано соответствующим предупреждением в маркировке согласно

¹ См. также «The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2A. — Notice to Applicants» и решение Европейского Суда (декабрь 1998) по делу «Generics».

Руководство 42-7.1:2005

руководству ЕС 3В17а «Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use»¹, а также, чтобы они не влияли ни на высвобождение, ни на процесс всасывания.

По существу аналогичный препарат может применяться вместо инновационного препарата. «Инновационный» препарат — это лекарственное средство, лицензированное и размещенное на рынке на основании представления полного досье, то есть досье содержащего химические, биологические, фармацевтические, фармакологические и токсикологические, а также клинические данные. «Референтный препарат» должен быть «инновационным» препаратом (см. п. 5.3.5).

3.4.6 терапевтическая эквивалентность (*therapeutic equivalence*)

Лекарственный препарат является терапевтически эквивалентным другому препарату, если он содержит то же действующее вещество или его терапевтически активную часть и клинически проявляет такую же эффективность и безопасность, как и препарат, эффективность и безопасность которого установлены.

На практике доказательство биоэквивалентности, как правило, является наиболее подходящим способом доказательства терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов (фармацевтически эквивалентных или фармацевтически альтернативных) при условии, что эти препараты содержат вспомогательные вещества, которые известны как не влияющие на безопасность и эффективность, а также при соблюдении требований к маркировке в отношении вспомогательных веществ (см. п. 3.4.5).

Однако в некоторых случаях, когда при подобной степени абсорбции наблюдаются различные скорости всасывания, препараты все-таки можно считать терапевтически эквивалентными, если такие различия не являются важными в терапевтическом отношении. Для подтверждения того, что различия в скорости всасывания не являются важными в терапевтическом отношении, могут понадобиться клинические исследования.

4 ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ГФУ	—	Государственная Фармакопея Украины
ЕС	—	Европейский Союз
CPMP	—	Committee for Proprietary Medicinal Products (Комитет по патентованным лекарственным средствам)
CTD	—	Common Technical Document (Общий технический документ)
GMP	—	Good Manufacturing Practice (надлежащая производственная практика)
GLP	—	Good Laboratory Practice (надлежащая лабораторная практика)
GCP	—	Good Clinical Practice (надлежащая клиническая практика)
ICH	—	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека)
SOPs	—	Standard Operational Procedures (стандартные рабочие методики)
QWP	—	Quality Working Party (рабочая группа по качеству)
C_{\max}	—	максимальная концентрация в плазме крови
C_{\min}	—	минимальная концентрация в плазме крови
C_{av}	—	средняя концентрация в плазме крови
t_{\max}	—	время достижения максимальной концентрации в плазме
AUC_t	—	площадь под кривой «концентрация — время» от момента введения до момента (t)
AUC_{∞}	—	площадь под кривой «концентрация — время», экстраполированной до бесконечности
AUC_{τ}	—	площадь под кривой «концентрация — время» в интервале от момента введения до момента последней определяемой концентрации
MRT	—	среднее время удержания
Ae_t	—	общая экскреция с мочой, от момента введения к моменту времени t
Ae_{∞}	—	общая экскреция с мочой, экстраполированная до бесконечности
$t_{1/2}$	—	период полувыведения
$(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{av}}$	—	флуктуация
$(C_{\max} - C_{\min})/C_{\min}$	—	отклонение

5 РЕКОМЕНДАЦИИ В ОТНОШЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОДОСТУПНОСТИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

5.1 Общая информация

Для обеспечения оптимального терапевтического действия активная часть действующего вещества должна быть доставлена к месту действия в эффективной концентрации в течение желаемого периода

¹ Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.

времени. Чтобы обеспечить надежное прогнозирование терапевтического эффекта, необходимо надлежащим образом изучить характеристики лекарственной формы, содержащей действующее вещество.

Ряд несчастных случаев при лечении, которые имели место в прошлом и были связаны с различиями в биодоступности (например, дигоксина, фенитоина, примидона), подтвердили необходимость испытаний характеристик лекарственных форм, имеющих значение для доставки действующего вещества в системный кровоток и, таким образом, к месту действия. Поэтому биодоступность действующего вещества из лекарственного препарата должна быть известной и воспроизводимой. Это особенно важно, если некий препарат, содержащий определенное действующее вещество, предполагается использовать вместо инновационного препарата с таким же действующим веществом. В этом случае данный препарат должен проявить такой же терапевтический эффект при применении в клинике. Как правило, проводить такую сравнительную оценку путем клинических испытаний весьма обременительно.

Сравнение терапевтических свойств двух лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество, является необходимым средством оценки возможности альтернативного применения инновационного препарата и любого по существу аналогичного препарата. Если допустить, что у одного и того же субъекта по существу аналогичная зависимость концентрации в плазме от времени обусловит по существу аналогичные концентрации в месте действия и, таким образом, по существу аналогичный эффект, то для установления эквивалентности/биоэквивалентности можно использовать фармакокинетические данные вместо терапевтических результатов.

5.2 Цель и особенности применения руководства

Цель данного руководства — определить, в каких случаях необходимы исследования биодоступности или биоэквивалентности для препаратов системного действия, а также сформулировать требования к их дизайну, проведению и оценке. Кроме того, рассматривается возможность проведения исследований *in vitro* вместо исследований *in vivo* с фармакокинетическими конечными точками.

Поскольку целью исследования биодоступности и биоэквивалентности является составление регистрационного досье, соответствующего международным нормам^N, то настоящим руководством следует пользоваться с учетом положений соответствующих постановлений и директив ЕС¹, а также других руководств, принятых Минздравом Украины^N, ЕС и ICH² и предназначенных для составления регистрационного досье в формате CTD^N, в частности:

- Pharmacokinetic Studies in Man
- Note for Guidance on quality of modified release products: A. Oral dosage forms. B. Transdermal dosage forms. Section I (Quality)
- Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)
 - Investigation of chiral active substances
 - Note for Guidance on fixed combination medicinal products
 - Note for Guidance on clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents
 - Note for Guidance on the investigation of drug interactions
 - Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка
 - Настанова 42-3.5:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів
 - Настанова 42-3.4:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів
 - Note for guidance on validation of analytical methods: definitions and terminology
 - Note for guidance on validation of analytical procedures: methodology
 - Валідація аналітичних методик і випробувань. — Державна Фармакопея України. Перше видання. — Харків, 2001. — С. 58–67
 - Note for guidance on structure and content of clinical study reports
 - Note for guidance on good clinical practice
 - Note for guidance on general consideration for clinical trials
 - Note for guidance on statistical principles for clinical trials
 - Note for guidance on choice of control group in clinical trials
 - Commission Regulation (EC) № 542/95 of 10 March 1995 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorisation falling within scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93³
 - Commission Regulation (EC) № 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93^{N 1}

¹ См. приложение Б «Библиография».

² Рекомендуются пользоваться указанными документами. Они будут введены в действие в Украине с момента их принятия в установленном порядке.

- Common Technical Document

Подход, связанный с оценкой системной биодоступности, не может быть применен в случае лекарственных препаратов, не предназначенных для поступления в системный кровоток. В таких случаях, при необходимости, может быть оценена (местная) доступность посредством измерений, количественно отражающих наличие действующего вещества в месте действия, с использованием методов, специально выбранных для данного сочетания действующего вещества и его локализации (см. подпункт 5.5.1.8). При этом, равно как и в других случаях, могут потребоваться альтернативные методы, такие как исследования с использованием фармакодинамических конечных точек. Кроме того, если необходимы специальные требования к различным видам препаратов, по тексту указываются соответствующие исключения.

Это руководство не применяется для биологических (в том числе иммунобиологических)^N препаратов.

5.3 Дизайн и проведение исследований

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 базироваться на достаточном знании фармакодинамики и/или фармакокинетики действующего вещества. Для обоснования таких исследований с точки зрения фармакокинетики следует обращаться к рекомендациям, изложенным в документе «Pharmacokinetic studies in man»¹. При планировании и проведении исследований следует соблюдать правила надлежащей клинической практики, в том числе направлять документацию в Этический комитет.

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

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 имеющим отношение к делу руководящим указаниям и соответствующим образом регулировать выбор субъектов исследования, дизайн исследования и статистический анализ.

5.3.1 Дизайн

Исследование должно быть спланировано таким образом, чтобы можно было разграничить эффект, оказываемый препаратом, от других эффектов. Если сравнению подлежат два препарата, дизайном выбора является перекрестный дизайн, включающий два периода и две последовательности.

Однако при определенных обстоятельствах и при условии, что дизайн исследования и статистические анализы научно обоснованы, как альтернативные могут быть рассмотрены другие хорошо обоснованные дизайны, такие как параллельный дизайн для веществ с очень длительным периодом полувыведения и исследования с повторами для веществ с очень вариабельным распределением.

Как правило, достаточно проведения исследований при однократном введении, но имеются случаи, когда исследования в стационарном состоянии

- могут потребоваться, например, в случае
 - фармакокинетики, зависимой от дозы или времени;
 - некоторых препаратов с модифицированным высвобождением (в дополнение к исследованиям при однократном введении);
- могут рассматриваться как возможные, например,
 - если проблемы чувствительности метода препятствуют достаточно точным измерениям концентрации в плазме крови после однократного введения дозы;
 - если внутрииндивидуальная вариабельность в отношении концентрации в плазме крови или распределения в организме препятствует возможности доказательства биоэквивалентности в исследовании при однократном введении дозы, и эта изменчивость уменьшается при исследованиях в стационарном состоянии.

При таких исследованиях в стационарном состоянии схема введения должна соответствовать обычным рекомендациям в отношении дозирования.

¹ Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.

Число необходимых субъектов исследования определяется

а) дисперсией ошибки, связанной с первичной характеристикой, подлежащей исследованию, что определяют в ходе пилотного эксперимента, по результатам предшествующих исследований или на основании опубликованных данных;

б) желаемым уровнем значимости;

с) ожидаемым отклонением от референтного препарата, совместимым с биоэквивалентностью (дельта), и

д) требуемой мощностью исследования.

Установленные клинические и аналитические стандарты могут также влиять на определенное статистически число субъектов. Однако, как правило, число субъектов должно быть не менее 12, если не обосновано иное.

Последовательные введения препарата должны быть разделены достаточными периодами «отмывки». При исследованиях в стационарном состоянии период вымывания последней дозы предшествующего курса может накладываться на период установления стационарного состояния во втором курсе при условии, что этот период (установления стационарного состояния) достаточно длителен (не менее трех периодов полувыведения).

Должен быть запланирован график отбора проб для обеспечения адекватной оценки C_{\max} , а также для того, чтобы кривая «концентрация — время» была достаточно длинной для достоверной оценки степени абсорбции. Это, как правило, достигается, если площадь под кривой (AUC), полученной в ходе эксперимента, составляет не менее 80 % AUC, экстраполированной до бесконечности. Если необходима достоверная оценка периода полувыведения, то он должен быть получен при отборе не менее трех-четырех проб во время терминальной лог-линейной фазы.

Если известны различия между утренним и вечерним или ночным введением (например, если известно, что суточный ритм оказывает влияние на биодоступность), то для проведения исследования биодоступности в условиях стационарного состояния, отбор проб следует осуществлять в течение полного цикла, составляющего 24 ч.

Для лекарственных средств с длительным периодом полувыведения, относительная биодоступность может быть адекватно оценена с помощью ограниченной AUC, если обоснована длительность периода отбора проб. В этом случае период отбора проб должен быть достаточным, чтобы обеспечить возможность сравнения процесса абсорбции.

5.3.2 Субъекты исследований

5.3.2.1 Выбор субъектов исследований

Популяцию субъектов для исследований биоэквивалентности необходимо выбирать так, чтобы свести к минимуму вариабельность и обеспечить возможность обнаружения различий между лекарственными препаратами. Таким образом, исследования, как правило, следует проводить на здоровых добровольцах. Критерии включения/исключения должны быть четко указаны в протоколе.

Субъекты исследования могут принадлежать к любому полу; однако в каждом конкретном случае необходимо учитывать риск для женщин детородного возраста.

Как правило, возраст субъектов исследования должен составлять от 18 до 55 лет, а масса тела — в диапазоне нормы в соответствии с принятыми значениями нормы для индекса массы тела (Body Mass Index). Следует провести скрининг в отношении пригодности по данным клинических лабораторных тестов, тщательной проверки истории болезни и всестороннего медицинского обследования. В зависимости от терапевтического класса, к которому относится лекарственное средство, и профиля безопасности может понадобиться проведение специальных медицинских исследований до, во время и после завершения исследования. Предпочтительно, чтобы субъекты исследования были некурящими и не имели алкогольной или лекарственной зависимости. 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.

5.3.2.2 Стандартизация исследования

Следует стандартизовать условия испытания, чтобы свести к минимуму вариабельность всех связанных с испытанием факторов, за исключением тех, которые обусловлены испытуемыми препаратами. Таким образом, рекомендуется стандартизировать режим питания, прием жидкости и физическую активность. Желательно, чтобы субъекты исследования не принимали пищу, по крайней мере, в течение ночи перед введением препаратов. Если краткая характеристика¹ референтного препарата содержит специальные рекомендации относительно приема пищи из-за эффектов взаимодействия с пищевыми продуктами, то и исследование следует планировать соответствующим образом.

Должно быть указано время суток для приема пищи; объем принимаемой жидкости (не менее 150 мл) должен быть постоянным, поскольку ее потребление может значительно влиять на прохождение через

¹ Имеется в виду документ *Summary of Product Characteristics*, составленный в соответствии со статьей 11 Директивы 2001/83/EC.

желудок лекарственных форм для орального применения. Все виды пищевых продуктов и жидкостей, принимаемых после введения препарата, также должны быть стандартизированы на период отбора проб в отношении их состава и времени приема. Субъекты исследования не должны принимать другие лекарственные средства в течение соответствующего периода до исследования и во время его; они должны воздерживаться от пищи и напитков, которые могут влиять на кровообращение, деятельность пищеварительного тракта, функцию печени или почек (например, алкогольные или ксантинсодержащие напитки, или определенные фруктовые соки). Поскольку биодоступность активной части действующего вещества из лекарственной формы может зависеть от времени прохождения через пищеварительный тракт и регионального кровотока, может понадобиться стандартизировать положение тела и физическую активность.

5.3.2.3 Включение больных в исследование

Если известно, что исследуемое действующее вещество обладает побочными эффектами, а фармакологическое действие или риск считаются неприемлемыми для здоровых добровольцев, может быть необходимым включить в исследование вместо них больных при соблюдении соответствующих мер предосторожности и под наблюдением. В этом случае заявитель должен обосновать такой выбор.

5.3.2.4 Генетическое фенотипирование

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.) с точки зрения 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.

5.3.3 Исследуемые параметры

В большинстве случаев оценка биодоступности и биоэквивалентности будет основываться на определении концентраций исходного соединения. Однако в некоторых случаях вместо концентрации исходного соединения может понадобиться определение концентрации активного или неактивного метаболита. К таким случаям относятся ситуации, при которых для определения степени проникновения лекарственного средства может быть полезным использование метаболита, например, если концентрация действующего вещества очень низкая для того, чтобы ее можно было точно измерить в биологическом субстрате (например, существенные затруднения с аналитическим методом, препарат нестабилен в биологическом субстрате или период полувыведения исходного соединения слишком короткий), что вызывает значительную вариабельность.

Установление биоэквивалентности, основанное на определении концентрации метаболитов, в каждом случае должно быть обосновано с учетом того, что цель исследования биоэквивалентности — сравнение характеристик *in vivo* испытуемого и референтного препаратов. В частности, если метаболиты играют значительную роль в общей активности действующего вещества, а фармакокинетическая система является нелинейной, необходимо определять концентрации в плазме крови как исходного лекарственного вещества, так и активного метаболита и оценивать их отдельно.

При исследованиях биодоступности для оценки степени и скорости абсорбции обычно используют форму кривых зависимости концентрации в плазме крови от времени и площадь под такими кривыми. В случае препаратов, преимущественно выделяемых почками, при определении степени проникновения лекарственного средства может быть полезным использование данных об экскреции с мочой. Однако использование таких данных для оценки скорости абсорбции необходимо обосновать. Точки или периоды отбора проб следует выбирать таким образом, чтобы можно было адекватно установить профиль «время — концентрация», что, в свою очередь, позволит рассчитать соответствующие параметры.

На основании первичных результатов рассчитывают требуемые параметры биодоступности, а именно: AUC_t , AUC_{∞} , C_{max} , t_{max} , Ae_t , Ae_{∞} (в зависимости от ситуации) или любые другие подтверждаемые параметры (см. раздел 4 «Обозначения и сокращения»). Следует указать метод расчета значений AUC . Для получения дополнительной информации можно рассчитать $t_{1/2}$ и MRT . При проведении исследований в стационарном состоянии необходимо представить AUC_t , C_{max} , C_{min} и флуктуацию.

При исследованиях биоэквивалентности AUC_t наиболее достоверно отражает степень абсорбции.

Не рекомендуется использовать расчеты, основанные исключительно на компартментных (многокамерных) моделях.

Если в качестве параметров используют фармакодинамические эффекты, в результате измерений должны быть получены достаточно подробные данные об их зависимости от времени, исходные значения для каждого периода должны быть сопоставимы, а кривая полного эффекта должна находиться ниже максимального физиологического ответа.

Специфичность, точность и воспроизводимость методов должна быть достаточной. Необходимо принять во внимание нелинейный характер взаимосвязи «доза — ответ»; при анализе данных следует обосновать корректировки базовой линии.

5.3.4 Химический анализ

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

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, 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 (6) функция отклика.

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. 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.

Все процедуры следует выполнять в соответствии с предварительно установленными стандартными рабочими методиками (SOPs). Следует представить и обсудить все имеющиеся отношения к делу процедуры и формулы, используемые для валидации биоаналитического метода. 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.

Согласно требованиям руководящих указаний «Investigation of chiral active substances»¹ исследования биоэквивалентности, представляемые в заявках на аналогичные по существу лекарственные препараты, которые содержат хиральные 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.

5.3.5 Референтный и испытуемый препараты

Для заявки на регистрацию препарата-генерика, испытуемые препараты, как правило, сравнивают с соответствующей лекарственной формой инновационного (см. п. 3.4.5) лекарственного средства (референтным препаратом). Заявителю следует обосновать выбор референтного препарата.

Примечание. Заявку, сопровождаемую сокращенным досье, в которой утверждается, что лекарственный препарат, являющийся объектом заявки, по существу аналогичен референтному препарату на основании биоэквивалентности с референтным препаратом одного из государств ЕС, можно подать в несколько государств ЕС. Требования к сокращенному досье на получение торговой лицензии в ЕС установлены Директивой 2003/63/ЕС (см. Приложение В «Библиография») ^N.

Такую заявку можно считать приемлемой, если нет существенных различий между референтными препаратами, поступающими от одного и того же производителя (или его дочерних компаний/лицензиатов), в отношении количественного и качественного состава вспомогательных веществ. Уполномоченные органы Украины при необходимости могут потребовать от заявителя ^N информацию о референтном препарате, а именно о его составе и процессе производства, а также спецификацию на готовую продукцию.

Если требуются дополнительные исследования биоэквивалентности, их необходимо проводить, используя лекарственное средство, зарегистрированное в Украине или заинтересованном государстве ^N как референтный препарат.

¹ Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.

Необходимо помнить, что при разработке испытуемого препарата всегда следует принимать во внимание Руководство 42-3.1:2004 «Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка».

Испытуемые препараты, используемые при биологических исследованиях, должны быть произведены в соответствии с правилами GMP. Следует привести результаты контроля серий испытуемого препарата.

В случае твердых лекарственных форм системного действия для орального применения испытуемый препарат, как правило, следует брать из серии, объем которой не меньше $\frac{1}{10}$ промышленной серии или составляет 100 000 единиц, в зависимости от того, что больше (если не обосновано иное). Производство используемых серий должно обеспечивать высокий уровень гарантии того, что изготовление препарата и осуществление технологического процесса возможны в промышленном масштабе. Если объем промышленной серии составляет меньше 100 000 единиц, требуется промышленная серия в полном объеме. Если производство препарата подлежит последующему масштабированию, следует провести надлежащую валидацию.

Образцы препарата из промышленных серий полного объема следует сравнить с образцами испытуемой серии препарата; они должны иметь подобные профили растворения *in vitro* при подходящих условиях испытания на растворение (см. Приложение А).

Чтобы обеспечить возможность проведения повторных испытаний, если этого потребуют уполномоченные органы, спонсор исследования должен хранить достаточное количество образцов всех испытуемых препаратов еще в течение года после истечения срока хранения препарата или в течение двух лет после завершения исследования, или до тех пор, пока не будет выдано регистрационное удостоверение (в зависимости от того, какой срок больше).

В соответствии с Приложением L к Руководству 42-01-2001 «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика» референтный и испытуемый препараты необходимо упаковывать отдельно для каждого субъекта, включенного в исследование биоэквивалентности. Следует приложить все усилия для того, чтобы обеспечить точное отслеживание применения субъектами референтного и испытуемого препаратов, например, посредством использования этикеток с отрывной частью.

5.3.6 Анализ данных

Основная задача при оценке биоэквивалентности — это количественный расчет различий в биодоступности между референтным и испытуемым препаратами и доказательство того, что какая-либо клинически значимая разница является маловероятной.

5.3.6.1 Статистический анализ

Статистический метод для испытания относительной биодоступности (например, биоэквивалентности) основан на 90 % доверительном интервале для отношения популяционных средних (испытуемый/референтный препарат) и для других рассматриваемых параметров.

Этот метод эквивалентен соответствующей процедуре расчета при помощи двух односторонних критериев с нулевой гипотезой отсутствия биоэквивалентности при 5 % уровне значимости. При статистическом анализе (например, ANOVA¹) следует принимать во внимание причины вариабельности, которые, как можно обоснованно допустить, оказывают влияние на переменную отклика. Следует соответствующим образом оперировать со статистически значимым эффектом последовательности.

Фармакокинетические параметры, рассчитанные на основании определения концентрации, например, AUC, C_{max}, следует анализировать с использованием ANOVA. Анализ следует проводить после логарифмического преобразования данных.

Если это целесообразно, методика анализа для t_{max} должна быть непараметрической и применяться в отношении непреобразованных данных. Для всех представляющих интерес фармакокинетических параметров, кроме соответствующих 90 % доверительных интервалов для сравнения двух препаратов, следует привести суммарные статистические данные, такие как медиана, минимальное и максимальное значения.

5.3.6.2 Допустимые пределы для фармакокинетических параметров

Исследуемые фармакокинетические параметры, методики испытаний и допустимые пределы должны быть заранее указаны в протоколе.

При исследованиях, проводимых с целью определения средней биоэквивалентности, допустимые пределы для основных параметров подробно описывают следующим образом:

AUC-соотношение

Для оценки относительной биодоступности 90 % доверительный интервал должен находиться в допустимых пределах от 0,80 до 1,25. В особых случаях для препаратов с узким диапазоном терапевтического действия может понадобиться сузить допустимые пределы.

В редких случаях может быть приемлемым использование более широких допустимых пределов, что должно быть обосновано с клинической точки зрения.

C_{max}-соотношение:

Для оценки относительной биодоступности 90 % доверительный интервал должен находиться в допустимых пределах от 0,80 до 1,25. В особых случаях для препаратов с узким диапазоном терапевтического действия может понадобиться сузить допустимые пределы.

¹ ANOVA (ANalysis Of VAriance) — дисперсионный анализ.

В определенных случаях может быть приемлемым использование более широких допустимых пределов. Пределы должны быть заранее определены, например, 0,75–1,33, и обоснованы, в частности, с учетом безопасности или эффективности в случае пациентов, которых переводят с приема одного препарата на другой.

Другие параметры

Статистическую оценку t_{\max} целесообразно проводить только в случае наличия клинически значимого утверждения о быстром высвобождении или действии либо симптомах, связанных с побочными эффектами. Для оценки относительной биодоступности непараметрический 90 % доверительный интервал для t_{\max} должен находиться в рамках клинически обоснованного диапазона.

При сравнении относительной биодоступности в отношении других (см. п. 5.3.3) фармакокинетических параметров (например, C_{\min} , флуктуация, $t_{1/2}$ и др.) используют подходы, аналогичные применяемым для AUC, C_{\max} или t_{\max} , с применением соответственно логарифмически преобразованных или непреобразованных данных.

5.3.6.3 Анализ отклонений от плана исследований

Метод анализа должен быть запланирован и внесен в протокол. В протоколе также следует указать методы анализа в отношении выбывших субъектов, а также для идентификации резко выделяющихся значений экспериментальных величин, неправдоподобных с биологической точки зрения. Последующее специальное исключение таких значений, как правило, неприемлемо. Если модельные допущения, сделанные в протоколе (например, экстраполяция AUC до бесконечности), оказываются необоснованными, в дополнение к запланированному анализу (если его проведение возможно) необходимо представить и обсудить результаты скорректированного анализа.

5.3.6.4 Замечание относительно индивидуальной и популяционной биоэквивалентности

В настоящее время большинство исследований биоэквивалентности спланировано таким образом, чтобы провести оценку средней биоэквивалентности. Опыт исследований популяционной и индивидуальной биоэквивалентности ограничен. Поэтому по данному вопросу специальные рекомендации не приводятся.

5.3.7 Растворение *in vitro* в дополнение к исследованию биоэквивалентности

Для тех серий испытуемого и референтного препаратов, которые будут использоваться при исследовании биоэквивалентности, необходимо представить результаты испытаний на растворение *in vitro*. Результаты следует представлять в виде профилей, отражающих зависимость количества растворенного вещества (в процентах от количества, указанного на этикетке) от времени.

Характеристики (показатели) растворения *in vitro* для препарата должны быть получены на основании профиля растворения серии, которая была определена как биоэквивалентная по отношению к референтному препарату; этот профиль должен быть подобным профилю растворения референтного препарата (см. Приложение А).

Для препаратов с немедленным высвобождением, у которых профиль растворения испытуемого препарата отличается от профиля растворения референтного препарата, а данные *in vivo* остаются приемлемыми, метод испытания на растворение следует повторно оценить и оптимизировать. Если нельзя разработать селективный метод, который отражал бы биоэквивалентность *in vivo*, может быть установлена отличающаяся спецификация на испытуемый препарат в отношении растворения.

5.3.8 Отчет о результатах

Отчет об исследовании биодоступности или биоэквивалентности должен содержать всю документацию касательно протокола, проведения и оценки исследования согласно правилам GCP, а также соответствующим руководствам и документу CPMP/ICH/137/95 (E3) «Note for guidance on structure and content of clinical study reports»¹. Предполагается, что подлинность отчета в целом подтверждается подписью главного исследователя. Ответственный исследователь (исследователи), если таковые имеются, должны подписать соответствующие разделы отчета.

Следует указать полное имя ответственного исследователя (исследователей), место проведения исследования и период его проведения. Необходимо указать названия и номера серий препаратов, используемых в исследовании, а также привести их состав (составы), спецификации на готовую продукцию и сравнительные профили растворения. Кроме того, заявитель должен подать подписанное заявление, подтверждающее, что испытуемый препарат является тем, который представлен для получения регистрационного удостоверения.

Все результаты следует представлять в четкой форме; должны быть включены данные о субъектах, выбывших из исследования. Выбывание и исключение субъектов из исследования необходимо полностью документировать и объяснять. Должен быть указан метод, используемый для расчета фармакокинетических

¹ См. раздел 2 «Нормативные ссылки». Рекомендуется пользоваться указанными документами. Они будут введены в действие в Украине с момента их принятия в установленном порядке.

параметров на основании первичных данных. Следует включить в отчет данные, используемые для вычисления AUC. Если для расчета параметров используют фармакокинетические модели, следует обосновать применяемую модель и методику вычислений. Должно быть обосновано удаление данных.

Должны быть представлены все данные в отношении каждого субъекта исследования, а также индивидуальные кривые зависимости «концентрация — время», представленные на линейной/линейной и логарифмической/линейной шкале. Аналитический отчет должен содержать результаты, полученные для всех стандартных образцов и образцов для контроля качества. В отчет следует включить репрезентативное количество хроматограмм или других исходных данных в отношении всех стандартных образцов и образцов для контроля качества, а также анализируемых проб во всем диапазоне концентраций. Также следует представить отчет об аналитической валидации.

Статистический отчет должен быть достаточно подробным, чтобы обеспечить возможность повторения статистического анализа; он должен содержать, например, схему рандомизации, демографические данные, значения фармакокинетических параметров для каждого субъекта, описательную статистику для каждого препарата и периода. Следует включить также подробный анализ ANOVA и/или непараметрический анализ, точечные оценки и соответствующие доверительные интервалы, в том числе метод их оценки.

5.4 Информация в регистрационном досье на лекарственные препараты, содержащие новые действующие вещества

5.4.1 Биодоступность

В случае новых действующих веществ (новых химических соединений), предназначенных для системного действия, их фармакокинетическая характеристика должна включать определение системной доступности вещества в предполагаемой лекарственной форме по сравнению с внутривенным введением. Если это невозможно (например, неосуществимо по техническим причинам или по соображениям безопасности), следует определить биодоступность сравнительно с биодоступностью подходящего раствора или суспензии для орального применения. В случае пролекарства в качестве референтного препарата для внутривенного введения предпочтительно применять раствор, приготовленный с использованием активной части вещества.

5.4.2 Биоэквивалентность

В ходе разработки препарата исследования биоэквивалентности необходимы для установления связи между (i) составами, применявшимися при клинических испытаниях на ранних стадиях и при основных клинических испытаниях; (ii) составами, применявшимися при основных клинических испытаниях (особенно теми, которые использовались при исследованиях по установлению дозы), и лекарственным препаратом, размещаемым на рынке; (iii) прочими сравниваемыми объектами, в зависимости от ситуации. Такие исследования можно не проводить, если с помощью достаточных данных, полученных *in vitro*, может быть обосновано отсутствие различий в характеристиках *in vivo* (см. п. 5.5.1.1 и 5.5.2).

5.5 Информация в регистрационном досье на лекарственные препараты, содержащие ранее разрешенные действующие вещества

5.5.1 Исследования биоэквивалентности

Исследования биоэквивалентности *in vivo* необходимы в тех случаях, когда существует риск того, что возможные различия в биодоступности могут привести к терапевтической неэквивалентности.

Ниже описано, каким образом вид исследований, которые необходимо провести, будет зависеть от типа препарата.

5.5.1.1 Лекарственные формы системного действия с немедленным высвобождением для орального применения

Положения данного подпункта относятся к таким лекарственным формам, как таблетки, капсулы и суспензии для орального применения; эти положения учитывают критерии, установленные на основании концепций, лежащих в основе системы биофармацевтической классификации, то есть высокую растворимость, высокую проницаемость для действующего вещества и высокую скорость растворения для лекарственного препарата. Эти критерии следует рассматривать в первую очередь совместно с некритическим диапазоном терапевтического действия; следовательно, чтобы обосновать запрос об исключении исследований *in vivo*, необходимо учесть описанные ниже характеристики. Исходя из этого, чтобы обосновать отсутствие таких исследований, необходимо представить соответствующие данные.

а) Характеристики, относящиеся к действующему веществу:

i - риск отсутствия или недостаточного проявления терапевтического эффекта либо риск побочных реакций на лекарственное средство:

этот риск связан с требованиями специальных мер предосторожности в отношении правильности и точности дозировки действующего вещества, например, необходимость критических концентраций в плазме крови;

ii - риск бионезквивалентности:

для некоторых специфических действующих веществ существуют данные о проблемах в отношении биодоступности или о бионезквивалентности;

iii - растворимость:

если действующее вещество хорошо растворимо в воде, как правило, можно не проводить исследования биоэквивалентности для лекарственного препарата, кроме тех случаев, когда (учитывая другие характеристики препарата) исключение исследования может повлечь за собой потенциальный риск. Особое внимание следует уделить таким характеристикам, как полиморфизм и размер частиц, которые являются основными определяющими факторами скорости растворения. Действующее вещество считается хорошо растворимым в воде, если его количество, содержащееся в препарате с самой высокой дозировкой в лекарственной форме с немедленным высвобождением, растворяется в каждом из трех буферных растворов объемом 250 мл в интервале pH 1–8 при температуре 37 °C (предпочтительно при pH около 1,0; 4,6; 6,8);

iv - фармакокинетические свойства:

линейная и полная абсорбция, свидетельствующая о высокой проницаемости, снижает возможность влияния лекарственной формы с немедленным высвобождением на биодоступность.

b) Характеристики, относящиеся к лекарственному препарату:

i - быстрое растворение:

в случае отказа от исследований биоэквивалентности с помощью данных, полученных *in vitro*, следует доказать подобие профилей растворения испытуемого и референтного препаратов в каждом из трех буферных растворов в интервале pH 1–8 при температуре 37 °C (предпочтительно при pH около 1,0; 4,6; 6,8). Однако если более 85 % действующего вещества растворяется в течение 15 мин, подобие профилей растворения можно считать доказанным (см. Приложение А);

ii - вспомогательные вещества:

вспомогательные вещества, включенные в состав лекарственного препарата, должны быть хорошо известны и не предполагается их влияние на фармакокинетику действующего вещества. При использовании необычно больших количеств известных вспомогательных веществ или новых вспомогательных веществ, необходимо представить дополнительную документацию;

iii - производство:

способ производства готового лекарственного средства должен быть адекватно описан с учетом критических физико-химических свойств действующего вещества (например, размер частиц, полиморфизм) и задокументирован в той части досье, где содержатся сведения о фармацевтической разработке.

5.5.1.2 Растворы для орального применения

Если препарат на момент его введения представляет собой водный раствор для орального применения и содержит действующее вещество в той же концентрации, что и другой уже разрешенный в качестве лекарственного средства раствор для орального применения, не требуется проводить исследования биоэквивалентности. Это допустимо при условии, что входящие в его состав вспомогательные вещества не оказывают влияния на прохождение действующего вещества через пищеварительный тракт, его абсорбцию или стабильность *in vivo*.

Если раствор для орального применения подлежит испытанию в сравнении с препаратом для орального применения с немедленным высвобождением, потребуются проведение сравнительного изучения биодоступности, если не может быть обосновано исключение из этого правила (см. подпункт 5.5.1.1).

5.5.1.3 Лекарственные формы системного действия с немедленным высвобождением не для орального применения

Как правило, требуются исследования биоэквивалентности.

5.5.1.4 Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и трансдермальные лекарственные формы

Требования к исследованиям биоэквивалентности изложены в соответствующем специальном руководстве CPMP/EWP/280/96 «Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)»¹.

5.5.1.5 Комбинированные препараты

Для комбинированных препаратов биодоступность и биоэквивалентность следует оценивать либо отдельно для отдельных действующих веществ (в случае новой комбинации), либо в отношении существующей комбинации. К отдельным компонентам применяются критерии, приведенные в подпункте 5.5.1.1. Изучение новой комбинации должно быть спланировано таким образом, чтобы можно было определить возможность фармакокинетического взаимодействия действующих веществ лекарственного средства.

¹ Рекомендуются пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.

5.5.1.6 Растворы для парентерального применения

От заявителя не требуется представления результатов исследования биоэквивалентности, если препарат предназначен для внутривенного введения в качестве водного раствора, содержащего то же действующее вещество и в той же концентрации, что и зарегистрированный на данный момент лекарственный препарат.

При других путях парентерального введения (например, внутримышечном или подкожном) не требуется исследования биоэквивалентности, если препарат представляет собой раствор того же типа (водный или масляный), содержит то же действующее вещество и в той же концентрации и такие же или сопоставимые вспомогательные вещества, что и разрешенный к применению в настоящее время лекарственный препарат.

5.5.1.7 Газы

Если препарат представляет собой газ для ингаляции, исследования биоэквивалентности не требуется.

5.5.1.8 Препараты для местного применения

а) местного действия

Для препаратов местного применения (при оральном, назальном, ингаляционном, глазном, накожном, ректальном, вагинальном и других путях введения), действующих без всасывания в системных кровотоках, не применим способ определения биоэквивалентности, основанный на определении в системном кровотоке. В принципе, необходимы фармакодинамические или сравнительные клинические исследования. Отсутствие таких исследований должно быть обосновано (см. соответствующие руководящие указания, в частности, «Note for Guidance on clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents»¹).

Если системное воздействие, вызванное лекарственными препаратами для местного применения и местного действия, влечет за собой риск системных побочных реакций, системное воздействие необходимо определять.

б) системного действия.

В случае препаратов для местного применения, оказывающих системное действие, всегда требуется исследование биоэквивалентности.

5.5.2 Растворение *in vitro*

Исследования на растворение необходимы и, следовательно, их требуется проводить в любом случае. Испытание на растворение *in vitro* составляет часть определения возможности отказа от проведения исследования биоэквивалентности на основании критериев, описанных в пункте 5.5.1. Исследования на растворение необходимо проводить в соответствии с руководством, которое изложено в Приложении А.

5.5.3 Изменения

Если производитель изменил состав препарата по сравнению с первоначально разрешенным составом или способ производства таким образом, что ожидается влияние этого изменения на биоэквивалентность, требуется исследование биоэквивалентности, если не обосновано иное². Любое представленное обоснование должно базироваться на общих положениях, например, согласно подпункту 5.5.1.1, или на том, установлена ли приемлемая корреляция *in vivo/in vitro*.

Если исследована биодоступность препарата, претерпевшего изменения, и установлена приемлемая корреляция между характеристиками *in vivo* и растворением *in vitro*, то можно отказаться от требования доказать биоэквивалентность *in vivo* в том случае, если при тех же условиях проведения испытания, которые использовались для установления корреляции, скорость растворения *in vitro* нового препарата идентична скорости растворения уже разрешенного лекарственного средства (см. Приложение А).

Во всех остальных случаях требуются исследования биоэквивалентности.

Если изменения касаются инновационного лекарственного средства, референтным препаратом для исследования биоэквивалентности и растворения обычно является находящийся на рынке препарат, зарегистрированный с данным составом, способом производства, упаковкой и т.д. Испытания лекарственного средства, произведенного с предлагаемыми изменениями, следует проводить в сравнении с таким препаратом.

Если изменения внесены в аналогичный по существу препарат, референтным препаратом для исследования биоэквивалентности должен быть инновационный препарат.

5.5.4 Пропорциональность дозы в лекарственных формах с немедленным высвобождением для орального применения

Если новая заявка относится к препарату с разной силой действия, может быть допустимо проведение исследования биоэквивалентности препарата только с одной силой действия. Однако выбор силы действия применяемого препарата должен быть обоснован с помощью аналитических и фармакокинетических данных, а также с учетом безопасности. Более того, должны быть выполнены все следующие условия:

- лекарственные препараты произведены одним и тем же производителем и с помощью одного и того же технологического процесса;

¹ Рекомендуется пользоваться указанным документом. Он будет введен в действие в Украине с момента его принятия в установленном порядке.

² Ссылки на документы ЕС относительно изменений приведены в приложении Б «Библиография».

- должно быть показано, что проникновение лекарств характеризуется линейной зависимостью во всем терапевтическом диапазоне доз (если это не так, тогда следует использовать препараты с такими силами действия, при которых чувствительность является наибольшей, чтобы установить различия в двух препаратах);
- качественный состав препарата с разными силами действия один и тот же;
- соотношение между количествами действующего вещества и вспомогательных веществ одно и то же или, если препараты содержат действующее вещество в низкой концентрации (менее 5 %), соотношение между количествами вспомогательных веществ является сходным;
- при идентичных условиях профиль растворения должен быть сходным для серии препарата с силой действия, используемой для исследования биоэквивалентности, и для препаратов с остальными силами действия.

Если подается заявка на новую силу действия (в интервале утвержденного диапазона доз) для уже разрешенного к применению лекарственного средства, а также соблюдены все указанные условия, проводить исследование биоэквивалентности не требуется.

5.5.5 Супербиодоступность

Если обнаружена супербиодоступность, то есть, если новый препарат проявляет степень абсорбции, значительно превышающую степень абсорбции разрешенного лекарственного средства, следует рассмотреть возможность изменения состава, чтобы уменьшить силу действия препарата. В этом случае следует представить отчет о биофармацевтической разработке и отчет о заключительном сравнительном исследовании биодоступности нового препарата с измененным составом и ранее разрешенного лекарственного средства.

Если изменение состава не проведено, рекомендации относительно дозирования супербиодоступного препарата следует подтвердить результатами клинических испытаний. Такой лекарственный препарат не следует рассматривать как терапевтически эквивалентный существующему референтному препарату. Если получено регистрационное удостоверение, новый препарат следует рассматривать как новое лекарственное средство.

Во избежание путаницы как для врачей, так и для пациентов рекомендуется, чтобы название супербиодоступного препарата предотвращало возможность перепутывания с ранее разрешенным лекарственным средством.

Супербиодоступные препараты не могут рассматриваться как «по существу аналогичные» (см. п. 3.4.5) с инновационным препаратом.

ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное)

ИСПЫТАНИЕ НА РАСТВОРЕНИЕ

Лекарственный препарат 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 препарата 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 сходными с профилями растворения серий, используемыми для основных клинических испытаний. Кроме того, испытание на растворение может быть использовано для подтверждения биодоступности нового лекарственного препарата, биоэквивалентности по существу аналогичного препарата или при внесении изменений.

Таким образом, исследование на растворение могут служить для нескольких целей:

i – 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 исследованиях.

ii – в качестве замены заключения о биоэквивалентности

- для доказательства подобия референтных препаратов;
- для доказательства подобия различных составов препарата (с изменениями и новыми, включая по существу аналогичные препараты) и референтного лекарственного препарата;
- для сбора информации о постоянстве от серии к серии препаратов (испытываемого и референтного), которые будут использованы при выборе подходящих серий для исследований *in vivo*.

Методология проведения испытания должна соответствовать требованиям ГФУ или Европейской Фармакопеи, если не показано, что эти требования являются неподходящими. Могут быть рассмотрены альтернативные методы, если обосновано, что они являются 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 в отношении биодоступности, если, кроме того, лекарственная форма быстро растворяется в физиологическом интервале pH, предполагаемом после введения препарата. В таких случаях можно отказаться от исследования биоэквивалентности 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 подпункте 5.5.1.1. Подобие должно быть обосновано с помощью профилей растворения, содержащих не менее трех точек контроля и полученных в трех различных буферных растворах (как правило, интервал pH составляет 1–6,8; если необходимо, интервал pH должен составлять от 1 до 8).

В случае лекарственного препарата или вспомогательных веществ, не чувствительных к pH, требуются профили только в двух буферных системах.

Если лекарственное вещество имеет плохую растворимость и высокую проницаемость, 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.

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, например, как описано ниже:

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

В этом уравнении:

f_2 — коэффициент подобия,

n — количество точек контроля,

$R(t)$ — среднее количество растворенного препарата (в процентах), например, референтного препарата
и

$T(t)$ — среднее количество растворенного препарата (в процентах), например, испытуемого препарата.

Оценка подобия основана на следующих условиях:

- не менее трех временных точек контроля (кроме нуля);
- 12 отдельных значений в каждой временной точке контроля для каждого препарата;
- не более одного среднего значения, превышающего 85%, для каждого состава;
- стандартное отклонение среднего значения для каждого препарата должно составлять менее 10%, начиная со второй и до последней временной точки контроля.

Значение f_2 от 50 до 100 подтверждает, что два профиля растворения являются подобными. Если более 85% лекарственного препарата растворяется в течение 15 мин, профили растворения могут быть признаны сходными без последующей математической оценки.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(справочное)

БИБЛИОГРАФИЯ

1 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence

(CPMP/EWP/QWP/1401/9 Руководящие указания по исследованию биодоступности и биоэквивалентности)

2 Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products (OJ L 147, 9.6.1975, p. 1)

(Директива Совета ЕС 75/318/ЕЕС от 20 мая 1975 о сближении законов государств ЕС в отношении аналитических, фармакотоксикологических и клинических норм и протоколов по испытанию лекарственных препаратов (OJ L 147, 9.6.1975, p. 1)

3 Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 159, 27.6.2003, p. 46)

(Директива Комиссии ЕС 2003/63/ЕС от 25 июня 2003, вносящая поправки в Директиву 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС о своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека (OJ L 159, 27.6.2003, p. 46)

4 Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)

(Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 6 ноября 2001 г. о своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67)

5 Commission Regulation (EC) № 542/95 of 10 March 1995 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization falling within scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93 (OJ L 55, 11.3.1995, p. 15)

(Постановление Комиссии (ЕС) № 542/95 от 10 марта 1995 в отношении оценки изменений, вносимых в торговую лицензию, находящуюся в сфере действия Постановления Совета (ЕЕС) № 2309/93 (OJ L 55, 11.3.1995, p. 15)

6 Commission Regulation (EC) № 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93 (OJ L 159, 27.6.2003, p. 24)

(Постановление Комиссии (ЕС) № 1085/2003 от 3 июня 2003 в отношении оценки изменений, вносимых в торговую лицензию на лекарственные препараты для человека и лекарственные препараты для ветеринарии, находящуюся в сфере действия Постановления Совета (ЕЕС) № 2309/93 (OJ L 159, 27.6.2003, p. 24)

7 The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2. — Notice to Applicants. — V. 2C. — Regulatory Guidelines. — Guideline on the Categorisation of new Applications (NA) versus Variations Applications (V). — Brussel: European Comission, January 2002

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 2. — Информация для заявителей. — Т. 2С. — Регуляторные руководства. — Руководство в отношении отнесения заявок к категории новых заявок (НЗ) или заявок на внесение изменений (ИЗМ) в торговую лицензию. — Брюссель: Европейская Комиссия, январь 2002)

8 The rules governing medicinal products in the European Union. — V. 2. — Notice to Applicants. — V. 2C. — Regulatory Guidelines. — Guideline on Dossier Requirements for Type IA and Type IB Notifications. — Brussel: European Comission. — July 2003

(Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. — Т. 2. — Информация для заявителей. — Т. 2С. — Регуляторные руководства. — Руководство в отношении извещений о внесении в досье изменений типа IA и типа IB. — Брюссель: Европейская Комиссия, июль 2003)

11.120

Ключевые слова: биодоступность, биоэквивалентность, фармакокинетические параметры, лекарственный препарат, действующее вещество, лекарственная форма.