

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
07 лютого 2024 року № 207



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ДОКАЗ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ЗА ПРОЦЕДУРОЮ БІОВЕЙВЕР НА ПІДСТАВІ БІОФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ

СТ-Н МОЗУ 42-7.5:2023

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2024

ПЕРЕДМОВА

1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук, **М. Головенко**, д-р біол. наук, професор, академік НАМН України; **Є. Ткаченко**, канд. фарм. наук, **Н. Жукова**, канд. фарм. наук, **О. Нагорняк**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07 лютого 2024 року № 207

3 Ця настанова відповідає документу:

- Настанова Комітету з лікарських засобів для медичного призначення (Committee for Medicinal Products for Human Use) ЕМА/CHMP/ICH/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers» (Настанова щодо біоєйверу на підставі біофармацевтичної системи класифікації), опублікована ЕМА 30.07.2020

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Зміст

	Стор.
Передмова	II
Зміст	III
Національний вступ	VI
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	2
Терміни та визначення понять	3
Позначки та скорочення	5
1. Вступ	6
1.1. Основні положення	6
1.2. Сфера застосування	6
2. Біофармацевтична система класифікації	7
2.1. Розчинність	7
2.2. Проникність	9
3. Вимоги до лікарських засобів при використанні процедури біолейвер на підставі БСК	10
3.1. Допоміжні речовини	11
3.2. Розчинення <i>in vitro</i>	14
4. Документація	17
Додаток I.	18
Рекомендації щодо методики аналізу проникності клітин Caco-2	
Додаток II.	23
Додаткова інформація щодо оцінки відмінностей допоміжних речовин	
Національний додаток	27
Перелік редакційних змін та доповнень	
Національний додаток	29
Бібліографія	

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Визначення біодоступності та оцінка біоеквівалентності є важливими елементами при розробці та державній реєстрації лікарського засобу. За допомогою даних з біодоступності забезпечується оцінка абсорбованої фракції діючої речовини, а також надається інформація пов'язана з фармакокінетикою лікарського засобу. Біоеквівалентність означає, що за результатами належним чином проведеного дослідження *in vivo* підтверджена відсутність суттєвої різниці в швидкості і ступені, з якою діюча речовина або її активний компонент у фармацевтично еквівалентних або фармацевтично альтернативних лікарських засобах стають доступними в місці дії лікарського засобу при введенні в тій же молярній дозі в аналогічних умовах. Підхід процедури біоєвейвер на підставі БСК призначений для зменшення досліджень біоеквівалентності *in vivo*, тобто він може розглядатися як заміна (surrogate) досліджень біоеквівалентності *in vivo*.

Порядком проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426, зареєстрованим у Міністерстві юстиції 07 жовтня 2015 року за № 1210/27655, для доведення біоеквівалентності передбачено можливість застосування процедури біоєвейвер на підставі БСК для лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування, що мають однакову лікарську форму [2].

В ЄС прийнято окрему настанову щодо біоєвейверу на підставі біофармацевтичної системи класифікації (ЕМА/CHMP/ICH/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers») Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, ЕМА) Комітету з лікарських засобів для медичного призначення (Committee for Medicinal Products for Human (CHMP) [13], що містить положення загального методичного підходу до підтвердження біофармацевтичної класифікації діючих речовин та доведення біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєвейвер на підставі БСК, а також вимоги до проведення аналізу та, відповідно, критерії для оцінки прийнятності отриманих результатів.

З огляду на вищевикладене, є необхідність введення в Україні настанови, що містить гармонізовані з положеннями відповідних настанов ЄС та актуалізовані рекомендації щодо планування, проведення та оцінки досліджень біоеквівалентності за процедурою біоєвейвер на підставі БСК, а також

представлення отриманих даних і результатів дослідження у реєстраційних досьд на лікарські засоби.

Ця настанова підготовлена відповідно до Настанови щодо біоєйверу на підставі біофармацевтичної системи класифікації (ЕМА/СНМР/ІСН/493213/2018 «ІСН М9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers») Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, ЕМА) Комітету з лікарських засобів для медичного призначення (Committee for Medicinal Products for Human (СНМР) [13]. Мета цієї настанови – надання інформації щодо використання процедури біоєйвер на підставі БСК для доведення біоеквівалентності лікарських засобів, а також оцінки результатів досліджень та представлення відповідних результатів.

Описані в настанові вимоги необхідно розглядати з урахуванням діючого законодавства України в сфері обігу та реєстрації лікарських засобів.

Дана настанова доповнює рекомендації настанови 42-7.4:2022 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» [5].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України (далі – МОЗ).

Настанова визначає ключові елементи, що необхідні при доведенні біоеквівалентності за процедурою біоєйвер на підставі БСК.

Настанова містить положення, що відповідають законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою N. Зміни і доповнення наведені у національному додатку «Перелік редакційних змін та доповнень» цієї настанови.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідної настанови у ЄС, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийнятного способу дотримання положень, встановлених нормативно-правовими актами України у сфері обігу та реєстрації лікарських засобів. Ця настанова стосується специфічних наукових питань щодо застосування процедури біоєйвер на підставі БСК для доведення біоеквівалентності. Положення цієї настанови СТ-Н

відображують гармонізований у рамках ЄС підхід, що базується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі «Процедура відносно настанов та супутніх документів Європейського Союзу в межах фармацевтичного законодавства» (Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 Rev.1 corr «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework») Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) [14]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

Дотримання положень цієї настанови зацікавленими сторонами сприятиме плануванню і проведенню досліджень належним чином, полегшить проведення експертизи реєстраційних матеріалів, а також підвищить якість, ефективність та безпеку лікарських засобів в Україні.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Доказ біоеквівалентності за процедурою біовейвер на підставі біофармацевтичної системи класифікації

MEDICINAL PRODUCTS

ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers

Чинна від 07.02.2024.

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення щодо досліджень біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біовейвер на підставі біофармацевтичної системи класифікації (далі – БСК). Ця настанова не поширюється на лікарські засоби для ветеринарії.

Ця настанова застосовується для лікарських засобів, що розробляються, досліджуються, реєструються та виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або розробляються, досліджуються, реєструються поза межами України та імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на планування, проведення та оцінку випробувань та дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біовейвер на підставі БСК на етапах фармацевтичної розробки, виробництва, формування реєстраційних досьє та реєстрації, а також внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє та під час аудиту або інспектування установ, що проводять відповідні дослідження.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), що займаються розробкою лікарських засобів, проведенням досліджень біодоступності та біоеквівалентності, формуванням реєстраційного досьє та проведенням процедур державної реєстрації лікарських засобів на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій та регуляторних органів, а також експертів, аудиторів та інспекторів, що проводять експертизу протоколів клінічних випробувань та відповідних матеріалів, представлених у складі реєстраційного досьє, при реєстрації (перереєстрації) та внесенні змін до реєстраційного досьє лікарських засобів, здійснюють аудит та інспектування.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

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//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128 (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128);

CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» (Настанова щодо досліджень біоеквівалентності).

Закон України «Про лікарські засоби».

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349.

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведено терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведено на підставі [8,12] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення^N.

Біовейвер на підставі БСК (*biopharmaceutics classification system-based biowaivers* [2, 12]) – дослідження біоеквівалентності *in vitro*, що обмежуються високорозчинними діючими речовинами з відомою абсорбцією у людини, що не мають вузького терапевтичного індексу. Процедура біовейвер на підставі БСК застосовується для лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування, що мають однакову лікарську форму.

Біоеквівалентність (*bioequivalence* [5, 8, 12]) – два лікарських засоби, що містять однакову діючу речовину, вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними, а їх біодоступність (швидкість та ступінь абсорбції) після введення в однаковій молярній дозі знаходиться в попередньо встановлених критеріях прийнятності. Ці критерії встановлюються для забезпечення порівняння характеристик лікарських засобів *in vivo*, тобто для встановлення подібності з точки зору безпеки та ефективності.

Біодоступність (*bioavailability* [2, 5, 8, 12]) – швидкість і ступінь, з якою діюча речовина або її активний компонент всмоктуються в системний кровообіг і стають доступними в місці дії.

Діюча речовина (активний фармацевтичний інгредієнт, субстанція) (*active substance, drug, drug substance, substance* [1, 2, 5, 8]) – будь-яка речовина або суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм людини. У складі готових форм лікарських засобів їх застосовують для лікування, діагностики, чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів.

Генеричний лікарський засіб (*generic medicinal product* [2, 5, 8, 12]) – лікарський засіб, що має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний лікарський засіб, та чия

біоеквівалентність з референтним лікарським засобом доведена відповідними дослідженнями біодоступності.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

AUC	– Площа під кривою концентрація/час
EU (ЄС)	– European Union (<i>Європейський Союз</i>)
EMA	– The European Medicine Agency (<i>Європейське агентство з лікарських засобів</i>)
CPMP	– Committee for Medicinal Products for Human Use (<i>Комітет з лікарських засобів для людини</i>)
CTD	– Common Technical Document (<i>Загальний технічний документ</i>)
C _{max}	– Максимальна концентрація
ICH	– International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (<i>Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини</i>)
GLP	– Good Laboratory Practice (<i>належна лабораторна практика</i>)
NTID	– Narrow therapeutic index drug (<i>лікарський препарат з вузьким терапевтичним індексом</i>)
Ph.Eur.	– European Pharmacopoeia (<i>Європейська Фармакопея</i>)
БСК	– Біофармацевтична система класифікації
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
СТ-Н МОЗУ	– Настанова МОЗ України

1. ВСТУП

1.1. Основні положення

Два лікарські засоби, що містять однакову діючу речовину (-и), вважаються біоеквівалентними, якщо їх біодоступності (швидкість та ступінь абсорбції) після введення в однаковій молярній дозі знаходиться в попередньо встановлених критеріях прийнятності. Ці критерії встановлюються для забезпечення порівняння характеристик лікарських засобів *in vivo*, тобто для встановлення подібності з точки зору безпеки та ефективності. В *in vivo* дослідженнях біоеквівалентності основні фармакокінетичні параметри AUC (площа під кривою концентрація/час) та C_{max} (максимальна концентрація), як правило, використовуються для оцінки швидкості та ступеня абсорбції.

Підхід процедури біоетвер на підставі БСК призначений для зменшення досліджень біоеквівалентності *in vivo*, тобто він може розглядатися як заміна (surrogate) досліджень біоеквівалентності *in vivo*. Дослідження біоеквівалентності *in vivo* можуть не проводитися, якщо припущення про еквівалентність *in vivo* може бути обґрунтовано задовільними даними *in vitro*. БСК – це науковий підхід, що базується на характеристиках розчинності у воді та кишкової проникності діючої речовини (-н). БСК класифікує діючі речовини на 4 класи наступним чином:

Клас I: висока розчинність, висока проникність

Клас II: низька розчинність, висока проникність

Клас III: висока розчинність; низька проникність

Клас IV: низька розчинність; низька проникність

Ця настанова містить рекомендації щодо підтвердження біофармацевтичної класифікації діючих речовин та доведення біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоетвер на підставі БСК. Принципи процедури біоетвер на підставі БСК можуть застосовуватися до цілей біоеквівалентності, не зазначених в настанові, за умови, що вони будуть підтверджені ґрунтовним науковим обґрунтуванням.

1.2. Сфера застосування

Процедура біоетвер на підставі БСК може бути використана для підтвердження біоеквівалентності *in vivo*. Приклади включають порівняння між лікарськими засобами, що використовуються під час клінічної розробки шляхом комерціалізації, постреєстраційні зміни, заяви на генеричні лікарські засоби відповідно до законодавства України.

Процедура біолейвер на підставі БСК застосовується лише до твердих пероральних лікарських форм або суспензій з негайним вивільненням, призначених для доставки діючої речовини до системного кровообігу. Процедура біолейвер на підставі БСК не застосовується до лікарських засобів, що мають вузький терапевтичний індекс. Процедура біолейвер на підставі БСК може застосовуватися до лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин, якщо всі діючі речовини, що містяться в комбінованому лікарському засобі відповідають критеріям, визначеним у розділах 2 та 3 цієї настанови.

2. Біофармацевтична класифікація діючої речовини

Процедура біолейвер на підставі БСК застосовується для лікарських засобів, де діюча (-і) речовина (-и) має високу розчинність і або високу проникність (І клас за БСК), або низьку проникність (ІІІ клас за БСК).

Процедура біолейвер на підставі БСК може застосовуватися, коли діюча (-і) речовина (-и) у досліджуваному та референтному лікарських засобах є тією (-ими) самою (-ими). Процедура біолейвер на підставі БСК також може застосовуватися, якщо досліджуваний та референтний лікарські засоби містять різні солі, за умови якщо обидві солі належать до І класу за БСК (висока розчинність та висока проникність). Процедура біолейвер на підставі БСК не застосовується, якщо досліджуваний лікарській засіб містить інший етер, естер, ізомер, рацемат, комплекс або продукт дериватизації діючої речовини порівняно з референтним лікарським засобом, оскільки означені відмінності можуть призвести до різної біодоступності, що не може бути встановлено на підставі досліджень, які використовуються в концепції процедури біолейвер на підставі БСК. Процедура біолейвер на підставі БСК може застосовуватись для проліків лише коли вони абсорбуються як проліки.

2.1. Розчинність

Діюча речовина вважається високорозчинною, якщо найвища одноразова терапевтична доза повністю розчиняється в 250 мл буферних розчинів у діапазоні рН 1,2 - 6,8 при 37 ± 1 °C. У випадках, коли найвища одноразова терапевтична доза не відповідає цьому критерію, а найвище дозування референтного лікарського засобу розчинне у вищезазначених умовах, необхідно представити додаткові дані для обґрунтування можливості використання процедури біолейвер на підставі БСК.

Очікується, що розробник експериментально встановить розчинність діючої речовини в діапазоні рН 1,2–6,8 при 37 ± 1 °C. Необхідно оцінити щонайменше

три значення рН у цьому діапазоні, включаючи буфери при рН 1,2, 4,5 та 6,8. Крім того, розчинність при рН найменшої розчинності діючої речовини потрібно оцінити, якщо вона знаходиться в межах зазначеного діапазону рН. Ці експерименти повинні довести, що розчинність зберігається протягом відповідного періоду часу, що відповідає очікуваній тривалості абсорбції.

Розчинність необхідно оцінювати методом, що відповідає властивостям діючої речовини.

Дослідження рівноважної розчинності можна проводити методом струшування колби або іншим обґрунтованим альтернативним методом. Можна використовувати невеликі об'єми середовищ розчинення, якщо це дозволяє наявний експериментальний прилад. Значення рН кожного буферного розчину необхідно перевіряти після введення діючої речовини в буферний розчин та в кінці дослідження рівноважної розчинності, щоб забезпечити проведення вимірювання розчинності за вказаного рН. При необхідності рН слід регулювати. Експеримент слід проводити протягом достатнього періоду часу для досягнення рівноваги.

Альтернативно можуть бути розглянуті дослідження розчинності коли найвищу одноразову терапевтичну дозу розчиняють в об'ємі 250 мл або пропорційно меншу кількість в пропорційно меншому об'ємі буферу.

Найнижча вимірювана розчинність в діапазоні рН 1,2–6,8 буде використана для класифікації діючої речовини.

Як мінімум три повторних визначення при кожному значенні рН з використанням відповідних фармакопейних середовищ порівняння необхідні для доведення розчинності з використанням належним чином валідованої методики.

Крім того, необхідно довести стабільність діючої речовини в середовищі розчинення. У випадках, коли діюча речовина нестабільна, з розпаданням більше 10% в межах оцінки розчинності, розчинність не може бути досить точно визначена, і, отже, діюча речовина не може бути класифікована. Додатково до експериментальних даних можна представити літературні дані для обґрунтування і підтримки визначення розчинності, враховуючи, що рецензовані статті можуть не містити необхідних деталей проведеного дослідження, щоб оцінити якість такого дослідження.

2.2. Проникність.

Оцінка проникності переважно повинна базуватися на ступені абсорбції, отриманій в результаті фармакокінетичних досліджень на людях, наприклад, абсолютної біодоступності або масобалансу.

Про високу проникність можна зробити висновок, коли абсолютна біодоступність становить $\geq 85\%$. Також можна зробити висновок про високу проникність, якщо $\geq 85\%$ введеної дози виділяється із сечею у незміненому вигляді (вихідна речовина) або у вигляді суми вихідної речовини, оксидативних метаболітів фази 1 та кон'югованих метаболітів фази 2. Що стосується метаболітів у калі, то можна розглядати лише оксидативні та кон'юговані метаболіти. Не слід включати метаболіти, що утворюються в результаті відновлення або гідролізу, якщо не буде продемонстровано, що вони не утворюються до абсорбції, наприклад, під дією мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті.

Незмінена діюча речовина у калі не може враховуватись при оцінці ступеня абсорбції, якщо тільки відповідні дані не підтверджують, що кількість вихідної сполуки в калі, яку необхідно враховувати в якості абсорбованого лікарського матеріалу, є результатом виділення з жовчею, секретії кишечника або походить від нестабільного метаболіту, наприклад, глюкуроніду, сульфату, N-оксиду, що був перетворений назад у вихідний під дією мікроорганізмів.

Дані *in vivo* для людини, отримані з опублікованої літератури (наприклад, данні про лікарський засіб та дослідження біодоступності), можуть бути прийнятними, проте необхідно враховувати, що рецензовані статті можуть не містити необхідних деталей дослідження, щоб зробити висновок про якість результатів.

Також проникність можна оцінити за допомогою валідованих та стандартизованих методик *in vitro* із використанням клітин Caco-2 (див. Додаток I). Результати проникності Caco-2 слід обговорювати в контексті наявних даних про фармакокінетику у людини. Якщо висока проникність визначається за допомогою клітинної системи *in vitro*, необхідно довести, що вона не залежить від активного транспорту як зазначено у додатку I до цієї настанови. Якщо не доведена висока проникність, діюча речовина вважається речовиною з низькою проникністю для класифікації за БСК.

Стабільність діючої речовини у шлунково-кишковому тракті.

Додаткові дані для доказу стабільності діючої речовини в шлунково-кишковому тракті необхідно надати, якщо для доказу високої проникності використовуються дослідження масобалансу, крім випадку, якщо $\geq 85\%$ дози виводиться у вигляді незміненої речовини з сечею.

Доказ стабільності в шлунково-кишковому тракті вимагається, якщо для підтвердження високої проникності використовуються дослідження Сасо-2. Стабільність в шлунково-кишковому тракті може бути підтверджена за допомогою фармакопейних або змодельованих шлунково-кишкових рідин. Інші відповідні методи можуть бути використані за наявності достатнього обґрунтування. Розчини діючої речовини необхідно інкубувати при температурі 37°C протягом періоду, який є характерним для контакту діючої речовини з цими рідинами *in vivo*, тобто одну годину в шлунковій рідині та три години у кишковій рідині. Концентрацію діючої речовини потрібно визначати за допомогою належним чином валідованої методики. Значна деградація діючої речовини ($> 10\%$) не дозволяє віднести її до речовин з високою проникністю за БСК класифікацією.

3. Вимоги до лікарського засобу при використанні процедури біоєквівалентності на підставі БСК

Лікарський засіб відповідає критеріям процедури біоєквівалентності на підставі БСК за умови, що діюча речовина (речовини) відповідає критеріям щодо розчинності і проникності (I та III клас за БСК), лікарський засіб є пероральною лікарською формою негайного вивільнення системної дії та має таку ж лікарську форму і дозування, що і референтний лікарський засіб. У випадках, коли найвища одноразова терапевтична доза не відповідає критерію високої розчинності, але найвище дозування референтного лікарського засобу розчиняється за необхідних умов, процедура біоєквівалентності на підставі БСК може бути обґрунтована на основі даних пропорційності фармакокінетики (тобто AUC та $C_{\max}$) у діапазоні доз, що включає найвищу одноразову терапевтичну дозу.

Процедура біоєквівалентності на підставі БСК не застосовується для лікарських засобів з букальною та сублінгвальною абсорбцією. Крім того, процедура біоєквівалентності на підставі БСК застосовується лише тоді, коли лікарський засіб приймається з водою. Якщо передбачається також прийом без води (наприклад, лікарські засоби, що диспергуються в ротовій порожнині), то необхідно провести дослідження біоеквівалентності шляхом проведення порівняльних фармакокінетичних досліджень з прийомом лікарського засобу без води.

Для того, щоб лікарський засіб відповідав критеріям процедури біоєквівалентності на підставі БСК, необхідно виконати всі вимоги щодо складу (допоміжних речовин) лікарського засобу та характеристик розчинення лікарського засобу *in vitro*. Критерії прийнятності лікарського засобу описані в розділах 3.1 та 3.2 цієї настанови.

3.1 Допоміжні речовини

В ідеалі склад досліджуваного лікарського засобу має відтворювати склад референтного лікарського засобу. Проте, якщо є відмінності в допоміжних речовинах, їх необхідно оцінити на предмет їх здатності впливати на абсорбцію *in vivo*. Ця оцінка повинна включати як розгляд властивостей діючої речовини так і вплив допоміжних речовин. Для можливості використання процедури біоєквівалентності на підставі БСК, заявник повинен обґрунтувати відсутність впливу відмінностей у допоміжних речовинах на профіль абсорбції діючої речовини, тобто на швидкість та ступінь абсорбції, використовуючи механістичні підходи та підходи, засновані на оцінці ризику. Дерево рішень для такої оцінки представлено на рис. 1 та 2 додатку 2 до цієї настанови.

Необхідно врахувати можливий вплив допоміжних речовин на аспекти абсорбції *in vivo*, такі як розчинність, моторика шлунково-кишкового тракту, час транзиту та проникність кишечника, включаючи механізми транспорту. Допоміжні речовини, які можуть впливати на абсорбцію, включають багатоатомні спирти, наприклад, маніт, сорбіт та поверхнево-активні речовини, наприклад, лаурилсульфат натрію. Ризик того, що дана допоміжна речовина вплине на абсорбцію діючої речовини, потрібно оцінити механістично, враховуючи:

- кількість використаної допоміжної речовини;
- механізм, за допомогою якого допоміжна речовина може впливати на абсорбцію;
- абсорбційні властивості (швидкість, ступінь та механізм абсорбції) діючої речовини.

Кількість допоміжних речовин, які можуть впливати на абсорбцію в досліджуваному та референтному лікарських засобах, необхідно враховувати під час розробки лікарського засобу, щоб звести до мінімуму зміни у складі допоміжних речовин. Невеликі кількості, що входять до складу покриття таблетки, або рівні нижче задокументованого порога впливу для конкретної діючої речовини викликають менше занепокоєння.

За визначенням, препарати класу I BCS мають високу абсорбцію і не мають обмежень ні за розчинністю, ні за проникністю. Тому вони, як правило, представляють групу сполук з низьким ризиком з точки зору здатності допоміжних речовин впливати на абсорбцію, порівняно з іншими класами за БСК. Розгляд впливу допоміжних речовин для лікарських засобів I класу за БСК має спрямовуватись на можливі зміни в швидкості та ступені абсорбції. Наприклад, якщо відомо, що діюча речовина має високу проникність через активне поглинання, то швидше за все слід звернути увагу на допоміжні речовини, які можуть інгібувати транспортери поглинання. Для діючих речовин I класу за БСК з повільною абсорбцією потрібно також враховувати для певної допоміжної речовини її можливість збільшувати швидкість абсорбції.

Для лікарських засобів I класу за БСК допускаються якісні та кількісні відмінності в допоміжних речовинах, за винятком допоміжних речовин, що можуть впливати на абсорбцію, які повинні бути якісно однаковими та кількісно подібними, тобто в межах $\pm 10\%$ від кількості допоміжної речовини у референтному лікарському засобі. Крім того, загальна різниця допоміжних речовин, що можуть впливати на абсорбцію, повинна бути в межах $\pm 10\%$.

Вважається, що діючі речовини III класу за БСК більш чутливі до впливу допоміжних речовин. Такі діючі речовини не вважаються тими, що мають високу проникність і можуть мати сайт-специфічну абсорбцію, тому існує більша кількість механізмів, за допомогою яких допоміжні речовини можуть впливати на їх абсорбцію, ніж для діючих речовин I класу за БСК. Для лікарських засобів, що належать до III класу за БСК всі допоміжні речовини повинні бути якісно однаковими та кількісно подібними (окрім допоміжних речовин для плівкового покриття чи оболонки капсули). Допоміжні речовини, які можуть впливати на абсорбцію, повинні бути якісно однаковими та кількісно подібними, тобто в межах $\pm 10\%$ від кількості допоміжної речовини в референтному лікарському засобі, а загальна різниця для цих допоміжних речовин повинна бути в межах $\pm 10\%$. Це визначено в таблиці 1. Приклади допустимих відмінностей в допоміжних речовинах наведені в додатку II цієї настанови. Відмінності в барвниках та ароматизаторах дозволяються, якщо вони становлять дуже малі кількості в складі лікарського засобу.

Загальновизнано, що існують обмеження щодо застосування таблиці 1, наприклад, труднощі у визначенні ваги плівкової оболонки для референтного лікарського засобу. Таблиця 1 подана як роз'яснення для заявників.

Відхилення від цього вимагатимуть відповідного обґрунтування на основі принципів, описаних вище.

Таблиця 1. Необхідні критерії для доведення кількісної подібності лікарських засобів, що містять діючі речовини III класу за БСК.

У контексті кількісної подібності, відмінності в допоміжних речовинах для лікарських засобів, що містять діючі речовини класу III за БСК, не повинні перевищувати наступні показники:	
Клас допоміжних речовин	Відсоток від кількості допоміжної речовини в референтному лікарському засобі
Допоміжні речовини, що можуть впливати на абсорбцію:	
Кожна:	10 %
Сума:	10 %
	Різниця у відсотках відносно маси ядра* (мас./мас) (w/w)
Всі допоміжні речовини	
Наповнювач	10 %
Дезінтегрант	
Крохмаль	6 %
Інший	2 %
Зв'язуюча	1 %
Змашуюча	
Стеарати	0,5 %
Інша	2 %
Ковзна	
Тальк	2 %
Інша	0,2 %
Загальний % змін, дозволених для всіх допоміжних речовин (включаючи допоміжні речовини, що можуть впливати на абсорбцію):	
10 %	

Примітка: *ядро не включає плівкове покриття таблетки або оболонку капсули.

Процедура біовейвер на підставі БСК застосовується до лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин і мають таку ж лікарську форму та дозування. Лікарські засоби, що містять декілька діючих речовин лише І класу за БСК повинні відповідати критеріям щодо допоміжних речовин для І класу за БСК. Лікарські засоби, що містять декілька діючих речовин ІІІ класу за БСК або діючі речовини І та ІІІ класу за БСК, повинні відповідати критеріям щодо допоміжних речовин для ІІІ класу за БСК.

3.2. Розчинення *in vitro*.

При застосуванні процедури біовейвер на підставі БСК порівняльні дослідження розчинення *in vitro* повинні проводитися з використанням однієї серії, репрезентативної до запропонованого комерційного технологічного процесу для досліджуваного лікарського засобу відносно референтного лікарського засобу. Досліджуваний лікарський засіб повинен походити з серії, що становить щонайменше 1/10 від промислової серії або 100000 одиниць, залежно від того, який із об'ємів більший, якщо заявником не обґрунтовано інше. На етапі (клінічної) розробки можуть використовуватись менші розміри серії, якщо це обґрунтовано. В порівняльних дослідженнях розчинення *in vitro* потрібно використовувати фармакопейні прилади та відповідні валідовані аналітичні методики.

Для порівняльних досліджень розчинення *in vitro*, щоб охарактеризувати профіль розчинення повинні використовуватись наступні умови:

- Прилади – прилад із кошиком або прилад із лопаттю.
- Об'єм середовища розчинення – 900 мл або менше (рекомендується використовувати об'єм, обраний для контролю якості).
- Температура середовища розчинення – 37 ± 1 °C.
- Перемішування:
 - прилад із кошиком – 100 об/хв;
 - прилад із лопаттю – 50 об/хв.
- Не менше 12 одиниць досліджуваного і референтного лікарських засобів має бути використано для визначення кожного профілю розчинення.
- Три буферні розчини: рН 1.2, рН 4.5 і рН 6.8. Повинні використовуватись фармакопейні буферні розчини. Додаткове дослідження може знадобитися при рН мінімальної розчинності (якщо воно відрізняється від вказаних вище буферних розчинів).

- Органічні розчинники неприйнятні і поверхнево-активні речовини не можуть бути додані.
- Зразки повинні бути відфільтровані під час відбору, якщо не використовуються методики детектування *in-situ*.
- Для желатинових капсул або таблеток з желатиновими покриттями, де доведено перехресне зшивання, використання ферментів може бути прийнятним, якщо це належним чином обґрунтовано.

Коли спостерігається висока варіабельність або ефект конуса в приладі з лопаттю при 50 об/хв як для референтного, так і для досліджуваного лікарських засобів, рекомендується використовувати прилад з кошиком при 100 об/хв. Додатково, можуть бути розглянуті альтернативні методи (наприклад, використання грузил або інших належним чином обґрунтованих підходів) для подолання таких явищ, як ефект конуса, якщо це буде науково обґрунтовано. Необхідно надати всі експериментальні результати.

Для застосування процедури біовейвер на підставі БСК для діючих речовин І класу за БСК, як референтний, так і досліджувані лікарські засоби мають демонструвати або дуже швидкі ($\geq 85\%$ для середнього відсотка розчинення за ≤ 15 хвилин) характеристики розчинення *in vitro*, або швидкі ($\geq 85\%$ для середнього відсотка розчинення за ≤ 30 хвилин) та подібні характеристики розчинення *in vitro* (тобто, на основі порівняння коефіцієнту подібності f_2), за всіх визначених умов. У випадках, коли один лікарський засіб має швидке розчинення, а інший – дуже швидке розчинення, подібність профілів слід довести, як показано нижче.

Для порівняння профілів розчинення, де це можливо, коефіцієнт подібності f_2 слід оцінювати, використовуючи наступну формулу:

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

У цьому рівнянні f_2 – коефіцієнт подібності, n – кількість точок відбору, $R(t)$ – середнє значення у відсотках розчиненого референтного лікарського засобу в час t після початку дослідження, і $T(t)$ – середнє значення у відсотках розчиненого досліджуваного лікарського засобу в час t після початку дослідження.

Оцінка фактора подібності ґрунтується на таких умовах:

- Мінімум три точки відбору (не враховуючи нульову).
- Точки відбору для досліджуваного і референтного лікарських засобів мають бути однаковими.

- Середнє індивідуальних значень в кожній точці відбору для кожного лікарського засобу.
- Не більше ніж одне середнє значення після розчинення 85% для будь-якого з лікарських засобів.
- Для використання середніх даних, відносно стандартне відхилення або коефіцієнт варіації не повинен бути більше 20% у ранніх точках відбору (до 10 хвилин) і не більше 10% в інших точках відбору.

Два профілі розчинення вважаються подібними, коли значення f_2 становить ≥ 50 . Якщо і досліджуваний, і референтний лікарські засоби доводять, що $\geq 85\%$ діючої речовини від заявленої кількості розчиняється за 15 хвилин, оцінка фактора подібності f_2 не вимагається, і профілі розчинення вважаються подібними. Коли коефіцієнт варіації занадто високий, розрахунок f_2 вважається неточним, і неможливо зробити висновок щодо подібності в розчиненні.

Для використання процедури біоєквівалентності на підставі БСК для діючих речовин III класу за БСК, як досліджуваний так і референтний лікарські засоби повинні демонструвати дуже швидкі ($\geq 85\%$ для середнього відсотка, розчинення за ≤ 15 хвилин), характеристики розчинення *in vitro* за визначених умов.

Для лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин профілі розчинення повинні відповідати критеріям для всіх діючих речовин у складі лікарського засобу. Лікарські засоби, що містять декілька діючих речовин I класу за БСК, повинні відповідати критеріям розчинення для діючих речовин I класу за БСК. Лікарські засоби, що містять декілька діючих речовин лише III класу за БСК, повинні відповідати критеріям розчинення для діючих речовин III класу за БСК. Для лікарських засобів, що містять декілька діючих речовин як I класу за БСК так і III класу за БСК, повинні використовуватись критерії розчинення для визначеного класу за БСК для кожної діючої речовини.

Для лікарських засобів з більш ніж одним дозуванням підхід процедури біоєквівалентності на підставі БСК потрібно застосовувати для кожного дозування, наприклад, очікується, що порівнюються профілі розчинення досліджуваного і референтного лікарських засобів для кожного дозування.

4. Документація

Заявник повинен надати повну інформацію щодо критичних показників якості досліджуваної діючої речовини (речовин) і лікарського засобу та якомога більше інформації про референтний лікарський засіб, включаючи, окрім іншого: поліморфну форму та енантіомерну чистоту; та будь-яку інформацію щодо проблем біодоступності або біоеквівалентності діючої речовини (-ин) або лікарського засобу, включаючи огляд літератури та дослідження, проведені заявниками. Всі протоколи та звіти повинні надаватися. Інформація про валідовані методики аналізу повинна бути належним чином деталізована відповідно до діючих керівництв та рекомендацій.

Формат звіту повинен включати табличне та графічне представлення даних, що відображають індивідуальні і середні результати та зведені статистичні дані.

Звіт повинен включати інформацію про всі допоміжні речовини, їх якісні та за необхідності кількісні відмінності між досліджуваним та референтним лікарськими засобами.

Необхідно надати повний опис застосовуваних аналітичних методик, включаючи валідацію та кваліфікацію аналітичних параметрів. Також необхідно представити детальний опис всіх методик аналізу та середовищ, включаючи інформацію щодо серій досліджуваного та референтного лікарських засобів (одиниця дози (сила дії та кількісний вміст) номер серії, дата виробництва та розмір серії, якщо відомо, термін придатності). Звіт з проведення тесту розчинення повинен містити детальний опис експериментальних установок та аналітичних методик, включаючи інформацію щодо умов проведення розчинення таких як апарат, деаерація, фільтрування під час відбору зразків, об'єм, тощо.

Крім того, повинна бути надана повна інформація з детальним описом методик, застосовуваних для аналізу проникності клітин Caco-2, якщо такі застосовано (див. Додаток I).

Додаток І. Рекомендації щодо методики аналізу проникності клітин Сасо-2

Дослідження проникності з використанням культивованих моношарів епітеліальних клітин Сасо-2, отриманих з клітинної лінії аденокарциноми товстої кишки людини, широко використовуються для оцінки кишкової абсорбції діючих речовин у людини. Клітини Сасо-2 піддаються спонтанній морфологічній та біохімічній ентероцитарній диференціації і виражають полярність з апікальною щітковою облямівкою, щільними міжклітинними з'єднаннями та кількома активними транспортерами, як у тонкому кишківнику. Через потенційно низьке або відсутнє визначення транспортерів ефлюксу (наприклад, Р-gr, BCRP, MRP2) та поглинання (наприклад, РерТ1, ОАТР2В1, МСТ1), використання дослідження на клітинах Сасо-2 в якості єдиних даних для підтвердження високої проникності для класифікації за БСК обмежено діючими речовинами з пасивним транспортом (див. нижче Рекомендації щодо аналізу).

Валідація методики

Придатність досліджень клітин Сасо-2 для визначення проникності за БСК необхідно довести шляхом встановлення впорядкованого взаємозв'язку між експериментальними значеннями проникності та ступенем абсорбції діючої речовини у людей з використанням модельних речовин з нульовою, низькою (< 50%), середньою (50 – 84%) та високою ($\geq 85\%$) проникністю. Для валідації рекомендується використання достатньої кількості модельних речовин для характеристики високої, помірної та низької проникності (мінімум 5 для кожного), плюс маркер нульової проникності; приклади наведені в таблиці 2 додатку І до цієї настанови. Крім того, потрібно використовувати достатню кількість (мінімум 3) повторів клітинного аналізу, щоб забезпечити надійну оцінку проникності діючої речовини. Встановлений взаємозв'язок має дозволити розрізняти речовини з низькою, середньою та високою проникністю.

Цілісність моношару клітин Сасо-2 повинна бути підтверджена порівнянням показників трансепітеліального електричного опору (TEER) та/або інших відповідних показників до і після експерименту.

Крім того, цілісність моношару клітин повинна бути доведена за допомогою сполук із доведеною нульовою проникністю (див. Таблицю 2).

Звіт з валідації методики повинен включати перелік обраних модельних речовин разом із даними про ступінь абсорбції у людини (середнє значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації), що використовуються для визначення

придатності методики, значення проникності для кожної модельної речовини (середнє значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації), клас проникності кожної модельної речовини та графік ступеня абсорбції як функції проникності (середнє $\pm$ стандартне відхилення або 95% довірчий інтервал) з ідентифікацією меж високого класу проникності та вибраною модельною речовиною з високою проникністю, що використовується для класифікації досліджуваної діючої речовини.

Крім того, потрібно надати опис методики дослідження, концентрації лікарського засобу в донорській рідині, опис аналітичної методики та рівняння, що використовуються для розрахунку проникності. Додатково, повинна надаватися інформація про ефлюксний потенціал, наприклад, дані двонаправленого транспорту для відомого субстрату.

Рекомендації щодо аналізу

Необхідно довести пасивний транспорт досліджуваної речовини. Це можна перевірити за допомогою відповідної аналітичної системи, яка відображає відомі ефлюксні переносники, наприклад, демонструючи незалежність вимірної проникності *in vitro* від початкової концентрації лікарського засобу, наприклад, 0.01, 0.1 частини найвищої дози та найвища доза розчинені в 250 мл, чи від напрямку транспорту (коефіцієнт ефлюксу, наприклад, співвідношення видимої проникності (P_{app}) між базолатерально-апикальним та апікально-базолатеральним напрямками менше 2 для обраних концентрацій лікарського засобу).

Коефіцієнт ефлюксу = $P_{appBL \rightarrow AP} / P_{appAP \rightarrow BL}$.

Функціональне відображення ефлюксних транспортерів повинно бути підтверджено використовуючи дослідження двонаправленого транспорту, що доводять асиметричну проникність вибраних субстратів ефлюксних транспортерів, наприклад, дигоксину, вінбластину, родаміну 123, в ненасичених концентраціях.

Концентрації досліджуваної діючої речовини, що використовуються в дослідженнях проникності, повинні бути обґрунтованими. Валідована методика Сасо-2, що використовується для визначення проникності діючої речовини, повинна використовувати умови, встановлені під час валідації, і включати модельні речовини середньої та високої проникності у донорській рідині разом із досліджуваною діючою речовиною як внутрішні стандарти для доведення порівнянності методики. Вибір внутрішніх стандартів повинен базуватися на

сумісності з досліджуваною речовиною, тобто вони не повинні проявляти жодних значних фізичних, хімічних взаємодій або взаємодій з проникністю. Проникність внутрішніх стандартів може бути визначена після оцінки досліджуваної діючої речовини в одних і тих же моношарах або моношарах в одному планшеті, коли неможливо включити внутрішні стандарти в одну і ту ж лунку для культури клітин, що і оцінка проникності досліджуваної діючої речовини. Значення проникності внутрішніх стандартів повинні бути узгоджені між різними дослідженнями, включаючи ті, що проводились під час валідації методики. Критерії прийнятності повинні бути встановлені для внутрішніх стандартів та модельних ефлюксних речовин. В кінці дослідження потрібно оцінити середній вихід (recovery) діючої речовини і внутрішніх стандартів. Для виходу <80% необхідно провести оцінку масо балансу, включаючи вимірювання залишкової кількості діючої речовини в моношарі клітин та досліджуваному приладі.

Оцінка проникності досліджуваної діючої речовини для класифікації БСК може бути полегшена шляхом вибору високо проникного внутрішнього стандарту з проникністю в безпосередній близькості від межі класу середньої / високої проникності. Досліджувана діюча речовина вважається високопроникною, якщо її проникність дорівнює або перевищує значення вибраного внутрішнього стандарту з високою проникністю.

Інформація, що підтверджує високу проникність досліджуваної діючої речовини (середнє значення, стандартне відхилення, коефіцієнт варіації), повинна включати дані про проникність досліджуваної діючої речовини, внутрішні стандарти, інформацію про *in vitro* стабільність шлунково-кишкового тракту та дані, що підтверджують механізм пасивного транспорту.

Таблиця 2. Приклади модельних речовин для валідації методики визначення проникності

Група	Речовина
Висока проникність ($f_a \geq 85\%$)	Антипірін Кофеїн Кетопрофен Напроксен Теофілін Метопролол Пропранолол Карбамазепін Фенітоїн Дизопірамід Міноксидил
Середня проникність ($f_a = 50-84\%$)	Хлорфенірамін Креатинін Тербуталін Гідрохлоротіазид Еналаприл Фуросемід Метформін Амілорид Атенолол Ранітидин
Низька проникність ($f_a < 50\%$)	Фамотидин Надолол Сульпірид Лізиноприл Ацикловір Фоскарнет Манітол Хлоротіазид Поліетиленгліколь 400 Еналаприлат
Нульова проникність	FITC-декстран Поліетиленгліколь 4000 Люцифер жовтий Інулін

	Лактулоза
Ефлюкс субстрати	Дигоксин Паклітаксел Хінідин Вінбластин

Додаток II. Додаткова інформація щодо оцінки відмінностей допоміжних речовин

Рисунок 1. Діючі речовини I класу за БСК

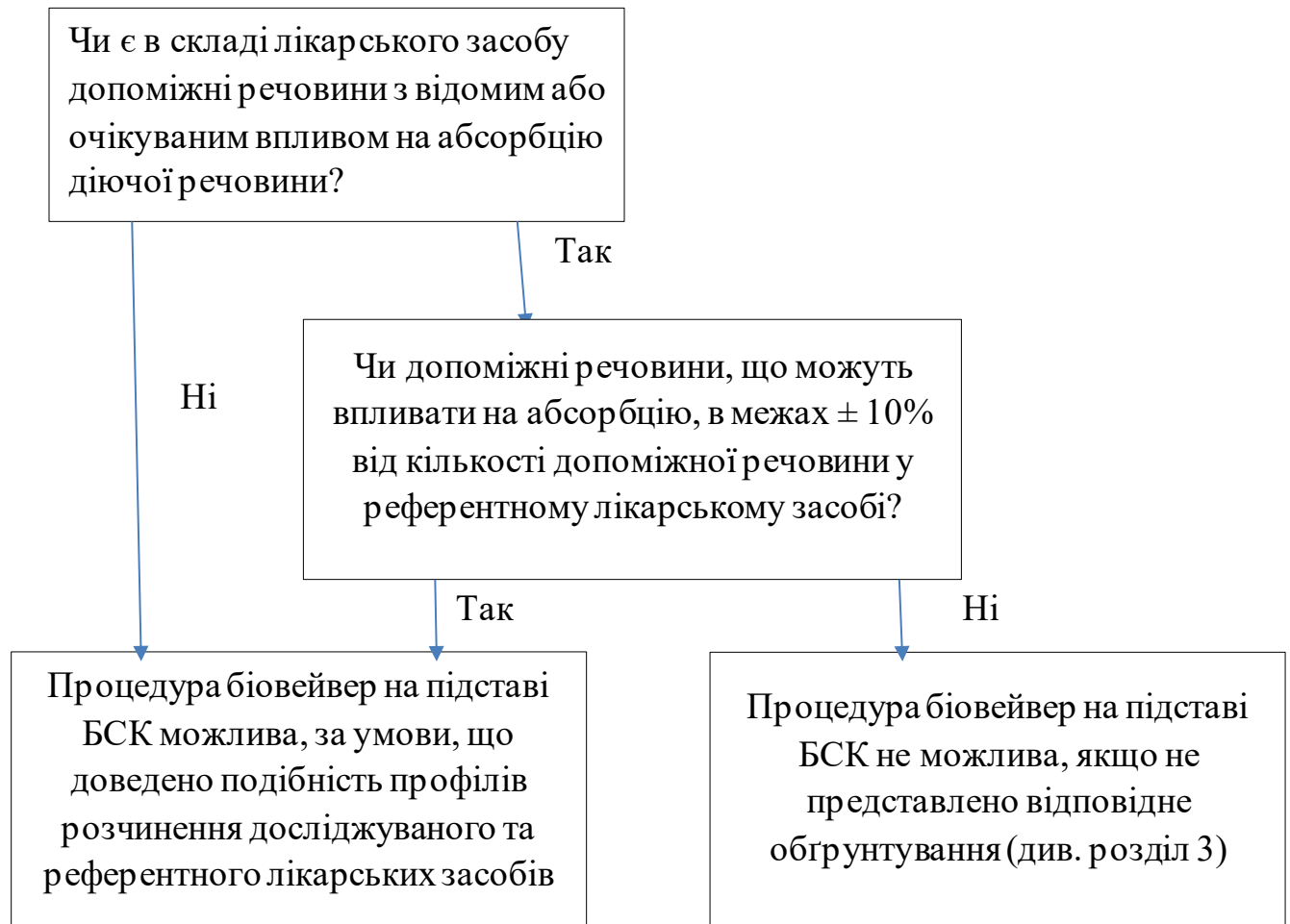
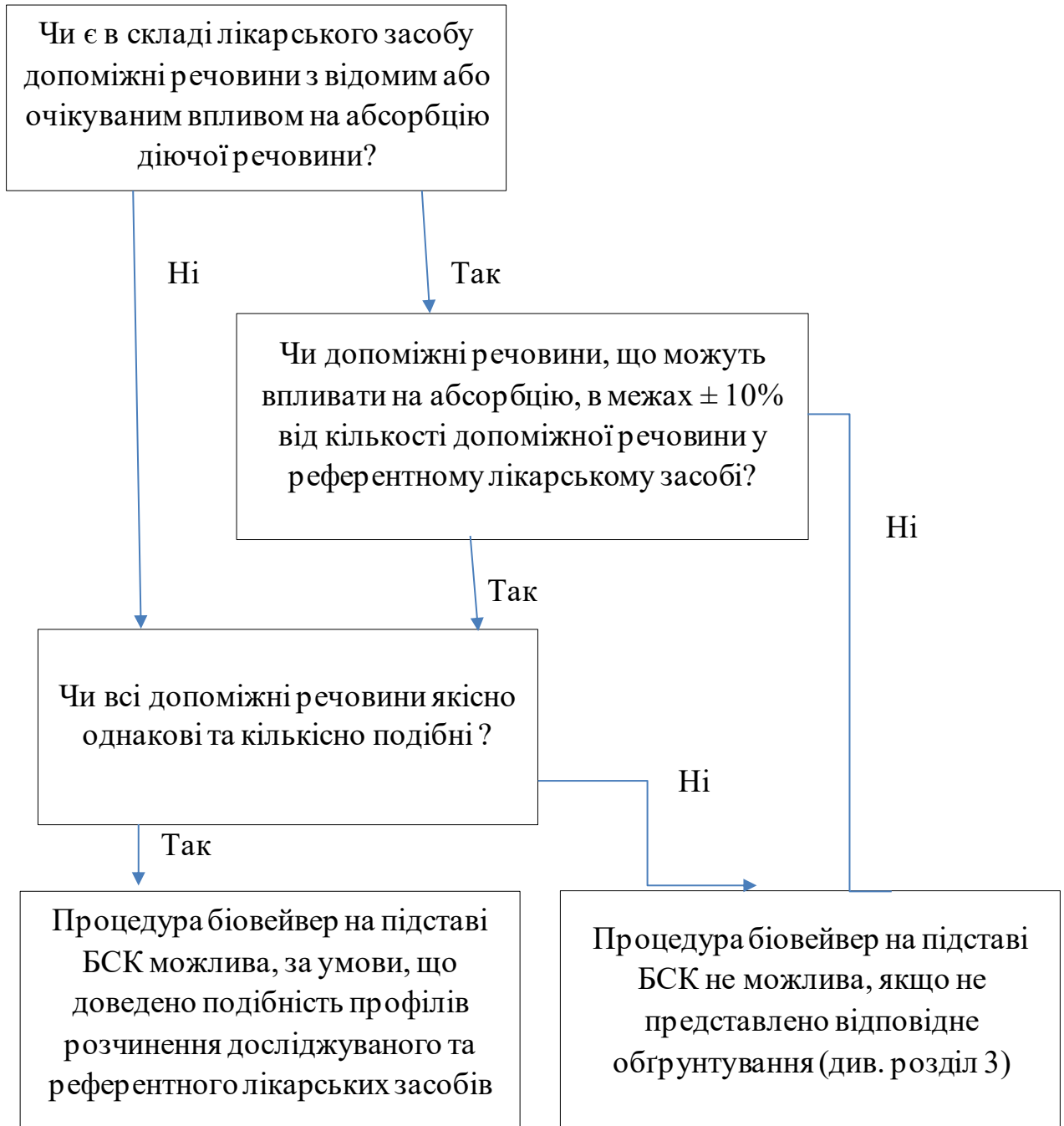


Рисунок 2. Діючі речовини III класу за БСК



Приклади допустимих відмінностей в допоміжних речовинах**Приклад 1 : І клас за БСК**

Склад досліджуваного лікарського засобу якісно однаковий з референтним лікарським засобом. Крім того, до складу входить сорбіт, допоміжна речовина з відомим або очікуваним ефектом на абсорбцію діючої речовини. Вміст сорбіту в досліджуваному лікарському засобі знаходиться в допустимих межах від 45 мг до 55 мг, відповідно до вмісту сорбіту в референтному лікарському засобі ($50 \text{ мг} \pm 10\%$).

Компонент	Кількість (мг) референтний лікарський засіб	Кількість (мг) досліджуваний лікарський засіб
Діюча речовина	100	100
Мікрокристалічна целюлоза (наповнювач)	100	95
Сорбіт (наповнювач)	50	55
ГПМЦ (зв'язуюча речовина)	10	10
Тальк (ковзка речовина)	5	5
Всього	265	265

Приклад 2 : III клас за БСК

Склад досліджуваного лікарського засобу якісно такий же як референтного лікарського засобу. Крім того, він містить сорбіт, допоміжну речовину з відомим або очікуваним впливом на абсорбцію діючої речовини. Кількість сорбіту в складі досліджуваного лікарського засобу знаходиться в межах дозволеного діапазону від 9 мг до 11 мг, враховуючи кількість сорбіту в референтному лікарському засобі (тобто, 10 мг $\pm$ 10 %). Відмінності в кількості інших допоміжних речовин відповідають критеріям, наведеним у таблиці 1, розділу 3.1 цієї настанови.

Компонент	Кількість (мг) референтний лікарський засіб		Кількість (мг) досліджуваний лікарський засіб		Абсолютна різниця у % відносно маси ядра
	Склад (мг)	Частка відносно маси ядра (%, мас/мас)	Склад (мг)	Частка відносно маси ядра (%, мас/мас)	
Діюча речовина	100	49,3	100	46,5	-
Лактози моногідрат (наповнювач)	85	41,9	97	45,1	3,2
Сорбіт (наповнювач)	10	4,9	9	4,2	0,7
ГПМЦ (зв'язуюча речовина)	6	3,0	7	3,3	0,3
Тальк (ковзка речовина)	2	1,04	2	0,9	0,1
Всього	203	100	215	100	
Загальна різниця:					4,3 %

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК

(довідковий)

Перелік редакційних змін та доповнень

Ця настанова розроблена на підставі настанови щодо біолейверу на підставі біофармацевтичної системи класифікації (ЕМА/СНМР/ІСН/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers») Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) розробленої Комітетом з лікарських засобів для медичного призначення (СНМР) [13].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить положення, що відповідають законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [6], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [4];
- додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначки та скорочення» та національний додаток «Бібліографія», оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [6] та ДСТУ 1.7:2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних нормативних документів» [7]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;
- кожний структурний елемент та його номер у даній настанові відповідають таким у настанові з біолейверів на підставі біофармацевтичної системи

класифікації (EMA/CHMP/ICH/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers»)[13];

- розділ «Терміни та визначення понять» викладено на підставі розділу «Терміни та визначення понять» настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» [5]. Цей розділ не позначено номером та викладено після розділу «Нормативні посилання». Усі терміни у розділі «Терміни та визначення понять» наведено в алфавітному порядку;
- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у даній настанові;
- у національному додатку «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, на які є посилання у даній настанові;
- у цій настанові назву «біолейвер на підставі біофармацевтичної системи класифікації» («ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers») замінено на «процедура біолейвер на підставі БСК»;
- додатково до посилань на настанови ЄС зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК**(довідковий)****БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349.
3. Настанова «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95.
4. Стандарт Міністерства охорони здоров'я України «Фармацевтична продукція. Система стандартизації» СТ МОЗУ 42-1.0:2005, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 вересня 2005 року № 471.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15 грудня 2022 року № 2265.
6. ДСТУ 1.5-2015 Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів.
7. ДСТУ 1.7-2015. – Національна стандартизація. Правила та методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних нормативних документів.
8. 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 (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів для медичного призначення).
9. Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council, of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (codified version) (Директива 2004/10/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про гармонізацію законів; постанов і адміністративних положень, що стосуються

застосування принципів належної лабораторної практики і перевірки їх застосування при дослідженні хімічних речовин).

10. Directive 2004/9/EC of the European Parliament and of the Council, of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP) (Директива 2004/9/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про інспекцію та перевірку належної лабораторної практики).

11. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants V. 2A - Procedures for marketing authorisation CHAPTER 1 MARKETING AUTHORISATION (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2А. – Процедури реєстрації РОЗДІЛ 1 РЕЄСТРАЦІЯ).

12. CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr** «Guideline on the Investigation of Bioequivalence» (Керівництво щодо досліджень біоеквівалентності).

13. Committee for Medicinal Products for Human Use) EMA/CHMP/ICH/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers» (Настанова щодо біолейверу на підставі біофармацевтичної системи класифікації).

14. EMEA/P/24143/2004 Rev.1 corr «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура відносно настанов та супровідних документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).