

Ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың сапасы жөніндегі нұсқаулық туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 16 қаңтардағы № 2 ұсынымы.

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы 2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына, 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 3-бабының 3-тармағына сәйкес,

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің заңнамасында белгіленген ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамасына өзгерістер енгізу және олардың эквиваленттілігін бағалау кезінде сапасын растауға қойылатын талаптардағы айырмашылықтарды жою мақсатында,

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттерге осы Ұсыным Еуразиялық экономикалық одақтың ресми сайтында жарияланған күннен бастап 6 ай өткеннен кейін Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларына сәйкес биоэквиваленттілікке зерттеулер жүргізуді жоспарлау кезінде және Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына сәйкес ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамаларына өзгерістер енгізу кезінде қосымшаға сәйкес Ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың сапасы жөніндегі нұсқаулықты қолдануды ұсынады.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасы Төрағасының міндетін
уақытша атқарушы*

К.Минасян

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2018 жылғы 16 қаңтардағы
№ 2 ұсынымына
ҚОСЫМША

Ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың сапасы жөніндегі НҰСҚАУЛЫҚ

I. Жалпы ережелер

1. Осы Нұсқаулық ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың сапасына қойылатын талаптарды айқындайды.

2. Осы Нұсқаулық стандартты босатылуы бар дәрілік нысандармен салыстырғанда әсер етуші заттың (әсер етуші заттардың) жылдамдығының және (немесе) босатылу орнының өзгеруі (түрлендірілуі) белгілі бір түрде жүзеге асырылатын дәрілік нысандарға қолданылады. Осындай түрлендіру дәрілік препараттың терапевтік белсенділігін ұзарту, уытты әсерді азайту, әсер етуші затты рН төмен мәнінің салдарынан болатын деградациядан қорғау, жергілікті немесе жекелеген уақытша нүктелерге әсер ету үшін асқазан-ішек жолының берілген сегментіндегі дәрілік нысаннан әсер етуші затты босату үшін, сондай-ақ басқа да мақсаттарда жүргізілуі мүмкін.

3. Осы Нұсқаулық тіркеу дерекнамасының дәрілік препараттың сапасына байланысты әртүрлі бөліктерін қамтиды және оларды зерттеулердің клиникалық аспектілері бөлігінде Еуразиялық экономикалық одақтың (бұдан әрі – Одақ) құқығына кіретін тиісті актілермен бірге қарастыру қажет.

4. Осы Нұсқаулықты тіркеу дерекнамасына сараптама жүргізу кезінде, сондай-ақ дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде Одаққа мүше мемлекеттің (бұдан әрі – мүше мемлекет) уәкілетті органына дәрілік препаратты тіркеу туралы өтініш беру кезінде қолдану ұсынылады. Осы Нұсқаулық фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі ғылыми зерттеулерді жоспарлау және жүргізу кезінде, сондай-ақ тіркеу дерекнамасын жасау кезінде қолданылады.

5. Осы Нұсқаулықты қолданысқа енгізу тіркелген дәрілік препараттарға жаңа талаптар белгілеуге әкеп соқтырмайды.

II. Анықтамалар

6. Осы Нұсқаулықтың мақсаттары үшін төмендегілерді білдіретін мынадай ұғымдар пайдаланылады:

"биосерия" (biobatch) – биоқолжетімділікті (биоэквиваленттілікті) клиникалық зерттеуде немесе тиімділікті (дәрілік нысанның функционалдық сипаттамаларының болуын растайтын) клиникалық зерттеуде пайдаланылатын серия. Биосерияның мөлшері кем дегенде тәжірибе-өнеркәсіптік серияның мөлшеріне, яғни ішке қабылдауға арналған қатты дәрілік нысандар үшін ол толық ауқымда өндіру кезіндегі серия мөлшерінің кемінде 10%-ын немесе дәрілік нысанның 100 000 бірлігін құрайды (осы көрсеткіштердің қайсысының үлкен болатындығына байланысты);

"сыртқы болжамдық қабілет" (external predictability) – "*in vivo – in vitro*" корреляциясы солардың негізінде белгіленгендерден ерекше нәтижелер пайдаланыла отырып бағалау жүргізілетін болжамдық қабілет (модель нәтижелерді қаншалықты дәл болжайды);

"ішкі болжамдық қабілет" (internal predictability) – "*in vivo – in vitro*" корреляциясы солардың негізінде белгіленген бастапқы сынақтардың нәтижелері пайдаланыла отырып, бағалау жүргізілетін болжамдық қабілет ("*in vivo – in vitro*" корреляциясын белгілеу үшін пайдаланылған нәтижелерді модель қаншалықты дәл сипаттайды);

"босатуды бақылайтын қосалқы зат" (release controlling excipient) – әсер етуші заттың босатылуына әсерді айқындайтын қосалқы зат;

"нөлдік тәртіпті босату" (zero order release) – жылдамдығы уақытқа тәуелді болмайтын әсер етуші заттың босатылуы;

"деконволюция" (кері орам) (deconvolution) – әсер етуші заттың конволюция интегралына (функциялар орамы) негізделген математикалық модельдің көмегімен организмге енуінің (әдетте, абсорбция немесе *in vivo* еруі бойынша) кинетикасын айқындау. Мысалы, әсер етуші заттың плазмадағы ($c(t)$) концентрациясына әкелетін абсорбция жылдамдығының (r_{abs}) уақытқа тәуелділігі r_{abs} арналған орамның мынадай интегралын шешу жолымен есептелуі мүмкін:

$$c(t) = \int_0^t r_{abs}(u) du,$$

мұнда:

cd – әсер етуші заттың дара мөлшерін шапшаң абсорбциялау кезінде алынатын және әдетте көктамырішілік сорғалатып (болюстік) енгізудің, ерітінді, суспензия немесе дереу босатылумен ішке қабылдауға арналған жылдам босап шығатын дәрілік нысандарды қабылдаудың нәтижелері бойынша есептелетін әсер етуші заттың концентрациясының уақытқа тәуелділігін көрсететін функция;

t – уақыт;

r_{abs} – абсорбция жылдамдығы;

u – ауыспалы интеграциялау;

"доза демпингі" (дозаны азайту) (dose dumping) әсер етуші затты дәрілік нысаннан әдейі емес жедел босату;

"конволюция" (орам) (convolution) – конволюция интегралына (функциялар орамы) негізделген математикалық модельдің көмегімен әсер етуші заттың плазмаға концентрациясын болжау. Мысалы, абсорбция жылдамдығының (r_{abs}) уақытқа тәуелділігін негізге ала отырып, әсер етуші заттың плазмаға ($c(t)$) концентрациясын болжау үшін орамның мынадай интегралы пайдаланылуы мүмкін:

$$c(t) = \int_0^t r_{abs}(u) du,$$

мұнда:

cd – әсер етуші заттың дара мөлшерін шапшаң абсорбциялау кезінде алынатын және әдетте көктамырішілік сорғалатып (болюстік) енгізудің нәтижелері бойынша есептелетін әсер етуші заттың концентрациясының уақытқа тәуелділігін көрсететін функция;

t – уақыт;

r_{abs} – абсорбция жылдамдығы;

u – ауыспалы интеграциялау;

"*in vivo – in vitro* корреляциясы" (*in vivo – in vitro* correlation) дәрілік препараттың биоқолжетімділік параметрлері желілік сипатының оның физикалық-химиялық қасиеттерге немесе сипаттамаларға ықтималдық тәуелділігі (өзара байланысы). Ұзартылған босатылуы бар дәрілік нысанның *in vitro* қасиеті мен (әдетте, әсер етуші заттың жылдамдығымен немесе еру дәрежесімен не босатылуымен) тиісті *in vivo* жауап арасындағы, мысалы, әсер етуші заттың плазмалық концентрациясының немесе оның абсорбцияланған мөлшерінің арасындағы тәуелділікті сипаттайтын болжамдық математикалық модель;

"түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандар" (modified release dosage forms) – әсер етуші затының (заттарының) жылдамдығы және (немесе) босатылу орны енгізу жолының сондай болуы кезінде стандартты босап шығатын дәрілік нысандардан ерекшеленетін дәрілік нысандар. Түрлендіруге арнайы құрамды және (немесе) арнайы өндіріс технологиясын әзірлеу жолымен қол жеткізіледі. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандарға босатылуы ұзартылған, кейінге қалдырылған (шегерілген), қозғалыста тұрған және жеделдетілген дәрілік нысандар жатады;

"ұзартылып босап шығатын дәрілік нысандар", "баяу босап шығатын дәрілік нысандар" (prolonged release dosage forms) енгізу жолының сондай болуы кезінде стандартты босап шығатын дәрілік нысандармен салыстырғанда неғұрлым баяу босатылуымен сипатталатын түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандар. Ұзартылып босатуға арнайы құрамды және (немесе) арнайы өндіріс технологиясын әзірлеу жолымен қол жеткізіледі.

"стандартты босап шығатын дәрілік нысандар", "дереу босап шығатын дәрілік нысандар" (conventional release dosage form) – әсер етуші зат арнайы құрамның және (немесе) арнайы өндіріс технологиясының көмегімен әдейі түрлендірілмей босап шығатын дәрілік нысан. Қатты дәрілік нысандардың әсер етуші затын еріту профилі осы заттың ішкі қасиеттеріне елеулі түрде тәуелді болады;

"болжаудың дәлсіздігі" (percent prediction error) – әсер етуші заттың концентрациясын болжаудың пайызбен көрсетілген дәлсіздігі, ол мынадай формуламен есептеп шығарылады:

$PE \% = \frac{\text{байқалатын мән} - \text{болжанатын мән}}{\text{байқалатын мән}} \times 100$;

"шекті мөлшерлі сериялар" (side batch) процесті валидациялау жөніндегі зерттеулердің нәтижелері бойынша күтілетін ең көп түрленгіштік диапазонында оның параметрлерін белгілеу жолымен сипатталған өндірістік процестің негізінде жасалған *in vitro* босатылуының өзіндік ерекшелігінің болжамды жоғарғы немесе төменгі шегіне сәйкес келетін сериялар;

"абсорбцияның орташа уақыты" (mean absorption time) – әсер етуші заттың дәрілік препарат қолданылған сәттен бастап *in vivo* босатылу және абсорбция процестерінің кіру компартментінде (камерасында) ағуына байланысты олардың орташа уақытына тең жүйелі қан ағуына жету уақыты:

$$MAT = MRT_{\text{Total}} - MRT_{i.v.},$$

мұнда:

MRT_{Total} – әсер етуші затты ішке қабылдау кезінде ұстап тұрудың орташа уақыты;

$MRT_{i.v.}$ – әсер етуші затты көктамырішілік енгізу кезінде ұстап тұрудың орташа уақыты;

"*in vitro* еруінің орташа уақыты" (mean *in vitro* dissolution time) *in vitro* дәрілік препараты еруінің орташа уақыты:

$$MDT_{\text{vitro}} = 0 \cdot \infty M^{\infty} - \int_0^{\infty} M(t) dt M^{\infty},$$

мұнда:

MDT_{vitro} – дәрілік препараттың модельдік ерітіндіде еруінің орташа уақыты;

$M(t)$ – дәрілік препараттың белгілі бір уақыт t сәтінде ерітіндіге өткен әсер етуші затының мөлшері;

M^{∞} – қадағалау уақытының шексіздікке экстраполяциялануы шартымен дәрілік препараттың ерітіндіге өтетін әсер етуші затының мөлшері;

"*in vivo* еруінің орташа уақыты" (mean *in vivo* dissolution time) *in vivo* дәрілік препараты еруінің орташа уақыты, ол мынадай формула бойынша есептеп шығарылады:

$$MDT_{\text{solid}} = MRT_{\text{solid}} - MRT_{\text{solution}},$$

мұнда:

MRT_{solid} – қатты дәрілік нысанды қабылдау кезінде әсер етуші затты ұстап тұрудың орташа уақыты;

MRT_{solution} – ерітіндіні енгізу кезінде әсер етуші затты ұстап тұрудың орташа уақыты;

"*in vivo* ұстап тұрудың орташа уақыты" (mean *in vivo* residence time) әсер етуші затты организмде ұстап тұрудың орташа уақыты, ол мынадай формула бойынша есептеп шығарылады:

$$MRT = AUM / CAUC,$$

мұнда:

AUC (area under the curve) – "концентрация – уақыт" фармакокинетикалық қисығы астындағы толық алаң;

$AUMC$ (area under the moment curve) – "концентрация – уақытқа уақыт туындысы" бірінші сәті қисығының астындағы толық алаң;

"статистикалық сәттер" (statistical moments) әсер етуші заттың плазмадағы концентрациясының уақытқа (алаң, ұстап тұрудың орташа уақыты және ұстап тұрудың

орташа уақытының дисперсиясы) және оның несеппен экскрециясының жылдамдығына тәуелділігінің сипаттамасын көрсететін параметрлер;

"жеткілікті сұйылту шарттары" (sink conditions) – ерітіндідегі заттың мөлшері сұйылтуға жүргізілетін сынақ аяқталған кезде оның қаныққан ерітіндісіндегі концентрацияның 30%-ынан аспайтын шарттар.

III. Қолданылу саласы

7. Осы Нұсқаулықта ішке қабылдауға арналған түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысандардың сапасына қойылатын талаптар, атап айтқанда, фармацевтикалық әзірлеуге және *in vitro* сынақтарын жүргізуге қойылатын талаптар белгіленеді. Осы Нұсқаулық гастрорезистенттілік қағидатына (асқазан сөлінің әрекетіне төзімділік) негізделген тек ұзартылып босап шығатын және кейінге қалдырылып (шегеріліп) босап шығатын дәрілік нысандарды ғана қамтиды. Қозғалыста тұрып босап шығатын және жеделдетіп босап шығатын дәрілік нысандар осы Нұсқаулықтың қолданылу саласына кірмейді. Басқа қағидаттардың негізінде әзірленген кейінге қалдырылып (шегеріліп) босап шығатын, оның ішінде жекелеген триггер-фактордың (мысалы, ферменттердің) әсерімен асқазан-ішек жолының белгілі бір саласында немесе ішке қабылдағаннан кейін белгілі бір уақытта босап шығатын дәрілік нысандар жеке қарастырылмайды.

8. Осы Нұсқаулықтың ұзартылып босап шығатын ішке қабылдауға арналған дәрілік нысандарға қатысты ережелері ішке қабылдауға немесе енгізудің басқа жолдарына арналған, түрлендіріліп босап шығатын басқа да дәрілік нысандарға қолданылмайды.

IV. Ішке қабылдауға арналған ұзартылып босап шығатын дәрілік нысандар

1. Фармацевтикалық әзірлеу

Негізгі ережелер

9. Ұзартылып босап шығатын дәрілік нысандардың сапасы жаңа дәрілік препаратты әзірлеу процесінде үздіксіз жетілдіріледі. Дәрілік препараттың құрамын іріктеу әсер етуші заттың физикалық-химиялық қасиеттерін, оның асқазан-ішек жолындағы абсорбциясының тұрақтылығы мен сипаттамаларын ескере отырып, шағын ауқымдағы серияларда әзірлеу кезінде жүргізіледі. Дәрілік препарат құрамының компоненттері іріктелгеннен кейін өндірістік процесті дәйекті түрде масштабтау басталады. Көрсетілген уақыт ішінде толық ауқымды өндірісті жүзеге асыру үшін қажетті түзету әрекеттерін орындау алдын ала болжанады. Осындай түзету әрекеттері құрамды, өндірістік процестерді, жабдықтарды немесе өндірістік алаңды өзгертуге әкелуі мүмкін.

10. Кейбір жағдайларда түзету әрекеттері дәрілік препараттың қасиеттеріне әсер етуі мүмкін. Осыған байланысты дәрілік препараттың тиімділігіне немесе қауіпсіздігіне

әсер етуі мүмкін өзгерістерді анықтауға қабілетті болатын *in vitro* ерітуге сынақ әзірлеу қажет.

11. Фармацевтикалық әзірлеу *in vivo* әсер етуші затының босатылуы кезіндегі фармакокинетикалық параметрлер мен *in vitro* еріту жылдамдығының арасында байланыс (сапалық немесе сандық) орнатуға тиіс.

12. Әзірлеу кезінде іріктеп алынған дәрілік нысанның құрамы енгізілгеннен кейін күтілетін қоршаған физиологиялық жағдайларда оның сезімталдығын (орнықтылығын) айқындау үшін ерітудің әртүрлі жағдайларында бағалануға тиіс. Бір сарынды бақылау үшін таңдап алынған сынақтарды жүргізу шарттарының дискриминациялық қабілеті *in vitro* еріту деректерін және әртүрлі құрамдардың биоқолжетімділігі деректерін салыстыру жолымен айқындалады. *In vivo* – *in vitro* корреляциясын белгілеу ұсынылады. А деңгейіндегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясы болған жағдайда тиісті валидациядан кейін ерітуге жүргізілетін сынақты *in vivo* релеванттілігін иеленетін бақылаудың біліктеуші әдісі ретінде пайдалануға болады, ал сол уақытта А деңгейіндегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясы болмаған жағдайда сынақ сапаны бақылау әдісі ретінде ғана пайдаланылуы мүмкін.

13. Егер масштабтау коэффициенті 10 мәнінен асып кетсе (зертханалық (тәжірибе-өнеркәсіптік) биосериямен салыстырғанда), ерітуге сынақ жүргізудің, масштабтаудың және өндірудің таңдап алынған шарттарын клиникалық материал шығару үшін жарамдылығы бөлігінде верификациялау мақсатында, масштабтау аяқталғаннан кейін зертханалық (тәжірибе-өнеркәсіптік) серияларды биоқолжетімділікті зерттеудегі толық ауқымды өнеркәсіптік сериялармен салыстыру қажет.

Босату жүйесінің жұмыс істеуінің терапевтік мақсаттары мен қағидаты

14. Ұзартылып босап шығатын дәрілік нысан жасаудың терапевтік мақсаттары мен негіздемесін көрсету қажет. Дәрілік препаратты әзірлеу үшін маңызы бар фармакокинетикалық параметрлерді (дәрілік препарат қабылданған сәттен бастап (AUC) "плазмалық концентрация – уақыт" қисығының астындағы алаң, ең көп плазмалық концентрация (C_{max}), ең көп плазмалық концентрацияға қол жеткізу уақыты (T_{max}), плазмадан жартылай шығару кезеңі ($t_{1/2}$)) және фармацевтикалық субстанцияның физикалық-химиялық сипаттамаларын (рН әртүрлі мәндері кезіндегі ерігіштік, бөлу коэффициенті, бөлшектердің мөлшері, полиморфизм) көрсеткен жөн.

15. Босатылуды бақылайтын қосалқы зат (қосалқы заттар) туралы егжей-тегжейлі ақпаратты ұсыну, сондай-ақ фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі нормативтік құжаттарға сілтемелер келтіру қажет.

16. Ұзартылып босап шығу жүйесінің мынадай ерекшеліктерін сипаттау қажет:

а) ұзартылып босап шығуға қол жеткізу тәсілі (мембрананың тұрпаты, матрица және т.б.);

б) босап шығудың механизмі мен кинетикасы (диффузия, эрозия, осмос және т.б. және олардың комбинациясы);

в) жүйенің тұрпаты (мысалы, дәрілік нысанның ыдырамайтын тұтас бірлігі, құрамында түйіршіктері (пеллеттер) бар ыдырайтын таблетка (капсула) және т.б.).

17. Ұзартылып босап шығатын препараттың физиологиялық жағдайлардың түрленгіштігіне қарамастан әсер етуші заттың босап шығуы сипаттамаларын сақтайтынын растау қажет. Мұндай өзгерістер, мысалы, асқазан мен ішек арқылы транзит уақытына, тамақтың әсеріне, патологиялық жағдайлар кезінде және бір мезгілде алкоголь тұтынғанда асқазан мен ішек сөлінің құрамына байланысты болады.

18. Ұзартылып босап шығатын ішке қабылдауға арналған дәрілік нысандардың бөлгіш тәуекелдері болмауға тиіс (егер ол арнайы зерттеулермен негізделмесе), өйткені ұзартылып босап шығатын дәрілік нысанды бөлу немесе түрлендіріп босап шығатын дәрілік препараттармен жасалатын басқа да айла-амалдар дәрілік нысаннан түрлендіріліп босап шығудың сипаттамаларына теріс әсер етуі мүмкін, ол дозаның демпингіне әкеп соқтыруы ықтимал. Түрлендіріліп босап шығатын дәрілік нысанды бөлу жөніндегі кез келген ұсынымдар бөлудің түрлендіріліп босап шығудың сипаттамаларына әсерінің жоқтығы туралы ғылыми негіздемемен, оның ішінде *in vitro* және (немесе) *in vivo* зерттеулерінің нәтижелерімен сүйемелденуге тиіс.

In vitro ерітуге сынау әдістемелерін әзірлеу

19. Босап шығу жылдамдығы ерітуге жүргізілетін сынақ әдістемесінің көмегімен *in vitro* айқындалуға тиіс. Қолайлы сынау әдістемесін әзірлеу *in vitro* физикалық-химиялық сипаттамаларына және босап шығу механизмі ескеріле отырып, әсер етуші заттың және дәрілік препараттың *in vivo* сипаттамаларына негізделуге тиіс.

20. *In vitro* ерітуге жүргізілетін сынақ:

талап етілетін биоқолжетімділікке әсер етуі мүмкін процестің сыни параметрлеріне (CPR) байланысты сериялардың арасындағы айырмашылықтарды анықтауға;

дәрілік препараттың дәрілік нысанының сериядан серияға дейінгі (тіректік клиникалық сынақтарға арналған сериялар, биоқолжетімділікті зерттеуге арналған сериялар мен өндірістік сериялар) сипаттамаларының тұрақтылығын айқындауға;

мәлімделген сақтау шарттарында өнім беруші мәлімдеген сақтау мерзімі (жарамдылық мерзімі) ішінде дәрілік препараттың босап шығуының тиісті сипаттамаларының тұрақтылығын айқындауға тиіс.

Осыған байланысты әртүрлі жағдайларда (еру орталарында, рН (әдетте рН диапазонында 1,0 – 7,5, қажет болған кезде рН 8,0 дейін) приболар тұрпаттарында, араластыруда және т.б.) ұзартылып босап шығатын дәрілік нысанға *in vitro* бағалау жүргізу қажет. Сынақтың ең жоғары дискриминациялық қабілетін қамтамасыз ететін

сынамаларды іріктеудің уақытша нүктелері мен жиілігін қоса алғанда, сынақ жүргізу шарттарын айқындау қажет.

21. Ерітуге сынақ жүргізу кезінде рН тиісті бақылауды қамтамасыз ету үшін қолайлы сыйымдылықтың буферлік ерітіндісі пайдаланылуға тиіс. Керісінше жағдайда бүкіл сынау барысында рН ортаны бақылау қажеттігі туындауы мүмкін. Егер еріту ортасына беттік-белсенді зат қосылса, оның таңдалуын және мөлшерін негіздеу қажет. Сериялардың арасында тұрақты сапалық-беттік белсенді заттың тұрақтылығын қамтамасыз ету қажет.

22. Еріту ортасына ферменттер қосқан қолайлы, ал дәрілік препаратты өндіруші негіздеген жағдайларда (мысалы, дәрілік препаратты желатин капсулулар арқылы тоқ ішекке жеткізу қажеттілігі жағдайында) тіпті орынды болып көрінеді. Ферменттерді еріту ортасына қосу кезінде олардың тұрпаты және концентрациясы негізделуге тиіс. Бұдан басқа, ферменттердің сериядан серияға дейінгі сапасының, оның ішінде тиісінше белсінділігі (МЕ/мг немесе МЕ/мл) немесе концентрациясы (мг/мл) қамтамасыз етілуіне тиіс. Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопиясында (бұдан әрі – Одақ Фармакопиясы) көрсетілген жасанды асқазан сөліндегі (асқазан сөлінің имитациясы), жасанды ішек сөліндегі (ішек сөлінің имитациясы) ферменттің концентрациясы тиісті физиологиялық мәндерден анағұрлым жоғары. Ферменттердің негізделген концентрациясын, егер олар еруді бақылау механизмінің құрамдас бөлігі болып табылса, пайдалану қажет. Биорелеванттік ортаны пайдалану *in vivo* деректерімен корреляцияны жақсартуы және тамақтың ықтимал әсерін анықтауы мүмкін.

23. Еру ортасының көлемі жеткілікті араластыру жағдайларын қамтамасыз етуге тиісті болады.

24. Нөлдік тәртіппен босап шығу кинетикасын иеленетін (латенттік кезеңмен немесе онысыз) дәрілік нысандар үшін еру жылдамдығының (берілген уақыт аралығы үшін 1 бір сағат ішінде ерітіндіге өтетін ("сағаттағы пайыздар") дәрілік заттағы әсер ету затының мәлімделген мөлшерінің пайызындағы осы әсер етуші заттың мөлшерінің мәні түрінде) өзіндік ерекшелігін белгілеген орынды болады. Дәрілік нысанды нөлдік тәртіптің босап шығу кинетикасы бар нысан ретінде қарастыруға болатындығын негіздеу мақсатында, еру жылдамдығының еру уақытына графикалық тәуелділігі қосымша ұсынылуға тиіс. Приборды таңдауға, сынау, валидациялау (біліктілік) шарттарына және қолайлылық критерийлеріне қатысты қосымша егжей-тегжейлі мәліметтер Одақ Фармакопиясында қамтылады.

25. Фармацевтикалық субстанция қасиеттерінің (мысалы, бөлшектер мөлшерінің, полиморфизмнің), босап шығуды бақылайтын қосалқы заттардың (мысалы, бөлшектер мөлшерінің, гель түзуші қасиеттердің) және өндіріс процесінің кез келген өзгерісінің маңыздылығына олардың *in vivo* биоқолжетімділігіне әсері тұрғысынан ерекше назар аудару қажет.

26. Еріту сынамаларындағы әсер етуші затты мөлшерлік айқындау әдістемесі ортада ерітілген әсер етуші заттың тұрақтылы және қосалқы заттардың әсері ескеріле отырып, Одақтың құқығына кіретін актілерге сәйкес валидациялануға тиіс.

27. Бір дәрілік препараттың әртүрлі дозировакалары үшін сынақты жүргізудің бірдей, егер ол мүмкін болмаса, салыстырмалы жағдайларын пайдалану қажет.

28. Әзірлеу процесінде дәрілік нысанның әрбір бірлігі үшін *in vitro* ерітуге жүргізілетін сынақ нәтижелері, олардың орташа мәні және түрленгіштік өлшемі (мысалы, стандарттық ауытқу немесе 95 пайыздық сенімгерлік интервал) әрбір уақытша нүкте үшін ұсынылуға тиіс. Басқа статистикалық тәсілдемелерді негіздеу қажет. *In vitro* еріту профилін дәрілік препаратты әзірлеу кезінде оның барлық дозировакалары және құрамының және (немесе) өндіру процесінің кез келген өзгерістері үшін айқындау қажет.

***In vitro* ерітуге жүргізілетін сынақтың дискриминациялық қабілеті**

29. Таңдап алынған жағдайларда *in vitro* ерітуге жүргізілетін сынақтың босап шығуының қолайлы және қолайлы емес сипаттамалары бар дәрілік препараттың серияларын дискриминациялауға қабілетті екендігін дәлелдеу қажет.

30. *In vitro* ерітуге жүргізілетін сынақтардың дискриминациялау қабілеті олардың басымдығын таңдау тәртібінде көрсетілген төмендегі тәсілдердің бірімен расталуы мүмкін:

а) *in vitro* ерітуге жүргізілетін сынақтарға *in vivo* қолайлы фармакокинетикалық параметрлерін көрсетпеген дәрілік препараттың серияларын енгізу. Сынақ нәтижелерінің негізінде еру деректерінің негізінде осындай серияларды бракка шығаруға арналған өзіндік ерекшеліктер жасалуы мүмкін, ол қолайлы емес фармакокинетикалық параметрлері бар сериялар ескеріле отырып әзірленген *in vivo* – *in vitro* валидацияланған корреляциясының көмегімен мөлшерлік тұрғыдан негізделуі мүмкін;

б) *in vivo* қолайлы емес жосық профилі бар дәрілік препараттың сериялары болмаған жағдайда – еру деректерін нәтижелердің дәрежелік тәртібін тексеру көмегімен *in vivo* фармакокинетикасы зерттеулеріндегі фармакокинетикалық параметрдің (нүктелік бағалау) орташа мәндерімен салыстыру;

в) осы тармақтың "а" және "б" тармақшаларының ережелерін қолдануды жүзеге асыру мүмкін болмаған жағдайда – нақ сол сериялар үшін *in vivo* сынағының деректерін алмастан, *in vitro* ерітудің әртүрлі профильдерін алу үшін фармацевтикалық субстанцияның сипаттамаларын (мысалы, бөлшектерді мөлшері бойынша бөлу көрсеткішінің өзгеруі), өндірістік процестің құрамын және (немесе) параметрлерін мақсатты түрде өзгерту. Бұл тәсілдің шамадан тыс дискриминацияға әкеп соқтыруы

мүмкін екендігін назарға алу қажет, яғни тіпті *in vivo* қолайлы жосық профилі бар серияның өзі сапаны бақылаудың осындай әдісінің көмегімен бракқа шығарылуы мүмкін.

Биоқолжетімділікті зерттеу

31. Биоқолжетімділікті зерттеудің қысқаша сипаттамасын ұсыну қажет, ол:

а) фармакокинетика ($AUC(0-t_{last})$, $AUC(0-\infty)$, C_{max}) және тиісті жағдайларда басқа да маңызды фармакокинетикалық параметрлер (тепе-тең жағдайдағы C_{min} , ішінара AUC , C_{max}/C_{min} қатынасы және т.б.);

б) жаңғыртылған дәрілік препараттар үшін фармакокинетикалық параметрлерді нүктелі бағалау және олардың 90 пайыздық сенімгерлік интервалдары;

в) өндірістік алаңдар және өндіру күндері;

г) сериялардың нөмірлері және мөлшерлері;

д) пайдаланылған сериялардың құрамдары және еру нәтижелері туралы ақпаратты қамтиды.

32. Биоқолжетімділікті зерттеуді мөлшері 100 000 бірлік немесе толық ауқымды өндіріс сериясы мөлшерінің 10%-ынан кем емес дәрілік препараттың серияларымен, егер осындай мөлшердегі сериялармен тіректік клиникалық зерттеулер жүргізілмесе ғана, аталған көрсеткіштердің қайсысының көп екендігіне байланысты жүргізу қажет. Бұл ретте, аз мөлшердегі дәрілік препараттың серияларын, егер бұл сериялар тиісті толық ауқымды өндіріске сәйкес келетін тәсілмен өндірілсе, оларды пайдалана отырып биоқолжетімділікке зерттеулер жүргізу жеткілікті болады. Мысалы, егер II фазаның клиникалық зерттеулері (фармакокинетикалық зерттеулерді және биоқолжетімділік зерттеулерін қоса алғанда) массасы 15 килограмм сериялармен жүргізілсе, бұл ретте массасы 60 килограмм сериялармен тіректік клиникалық сынақтар жүргізіліп қойса (бұл ретте осы серияның биоқолжетімділікке зерттеулері жоқ) және 600 килограмм серияның толық ауқымды өндірісі болжанса, онда 60 килограмм сериясы үшін биоқолжетімділікке қосымша зерттеулер жүргізу талап етілмейді.

Еру профильдерін салыстыру

33. Бірқатар жағдайларда ұқсастықты анықтау үшін еру профильдері салыстырылуға тиіс, мысалы:

масштабталғаннан кейін, құрамның және (немесе) өндірістік процестің өзгеруі;

әртүрлі дозировакаларды тіркеу кезінде нәтижелері экстраполяцияланған жағдайда.

Еру профильдерінің ұқсастығы уақытша нүкте үшін кемінде 12 дара мәндер пайдаланыла отырып анықталуға тиіс. Әсер етуші заттың физикалық-химиялық *in vitro* және *in vivo* сипаттамалары мен дәрілік препараттың босап шығу механизмін ескере отырып, уақытша нүктелер мен сынамаларды іріктеу жиілігін есепке алу қажет.

34. Дәрілік препараттың әртүрлі дозировакаларын тіркеу кезінде *in vivo* нәтижелері экстраполяцияланған жағдайда (зерттелетін препараттың барлық дозировакалары бойынша салыстыру препаратымен салыстырмалы деректердің *in vivo* болмағанда) зерттелетін препараттың басқа дозировакаларының еруін биоэквиваленттілікті зерттеуде пайдаланылған сыналатын препараттың дозировакасымен салыстыру қажет.

35. Еру профильдерін салыстыру қажет. Бұл ретте олардың ұқсастығын анықтау:

а) белгілі бір уақытша нүктелерде еріген әсер етуші заттың үлесінің (пайыз мөлшерімен) желілік регрессиясын бағалау;

б) Вейбулл функциясының параметрлерін статистикалық салыстыру;

в) ұқсастық коэффициентін есептеу;

г) басқа да модельдік-тәуелсіз немесе модельдік-тәуелді критерийлер (негіздеген кезде) сияқты модельдік-тәуелсіз немесе модельдік-тәуелді критерийлерді пайдалана отырып статистикалық әдістермен растауды талап етуі мүмкін.

In vivo – in vitro корреляциясын белгілеу

36. *In vitro* еруін сынау сапаның сериядан серияға дейінгі қажетті тұрақтылығын қамтамасыз ету мақсатында маңызды болып табылады және ол сериялардың шегіндегі тұрақтылықтың көрсеткіші болып табылады (дәрілік нысанның барлық бірліктері *in vivo* қажетті функционалдық сипаттамаларын иеленгенде). *In vitro* босап шығу сипаттамалары мен *in vivo* қол жетімділік параметрлерінің арасындағы айқын корреляцияны анықтау жолымен *in vitro* еруге сынау *in vivo* жосығының суррогаттық маркері ретінде, сондай-ақ дәрілік препараттың бір сарынды жүргізілетін серияларының терапевтік қасиеттері тұрақтылығының көрсеткіші ретінде қызмет етуі мүмкін. Корреляцияны белгілеу кезінде деректердің түрленгіштігін тіркеу және талдау қажет. Әдетте, *in vivo* – *in vitro* корреляциясын әзірлеу үшін пайдаланылатын деректердің түрленгіштігі жоғары болған сайын модель параметрлерін бағалауға деген сенімділік төмен және *in vivo* жосығын болжаудағы белгісіздік жоғары болады.

37. А деңгейіндегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясын анықтау дәрілік препаратты әзірлеу процесінде *in vivo* зерттеулерінің санын қысқартуға мүмкіндік береді, ол өзіндік ерекшеліктер жасауда пайдаланылады және белгілі бір реттеуші шешімдерді (мысалы, масштабтау және тіркеуден кейінгі өзгерістерді енгізу) қабылдауға жәрдемдеседі. Осыған байланысты өтініш беруші осындай *in vivo* – *in vitro* корреляциясын әзірлеу мүмкіндігін қарастыруға тиіс. Бұдан басқа, А деңгейіндегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясын анықтау ерітуге жүргізілетін сынақты өзгерістерді басқару құралы ретінде сеніммен пайдалануға мүмкіндік береді. *In vitro* және *in vivo* деректерді салыстыруға арналған балама ретінде механикалық модельді пайдалануға жол беріледі (мысалы, физиологияға негізделген фармакокинетикалық модельдер (PBPK)).

38. А деңгейіндегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясын валидациялау оның болжамалы қабілетінің жеткіліктілігін растау болып табылады. А деңгейіндегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясы, мысалы, деконволюция әдістемесінің негізінде белгіленеді, оның көмегімен *in vivo* абсорбциясын немесе *in vivo* еруін *in vitro* зерттеу деректерін негізге ала отырып болжауға болады (корреляцияның түрін анықтау жөніндегі нұсқаулар осы Нұсқаулыққа қосымшада баяндалған). А деңгейіндегі валидацияланған *in vivo* – *in vitro* корреляциясы онымен байланысты *in vitro* еруіне жүргізілетін сынақты *in vivo* зерттеулері үшін суррогаттық маркер ретінде пайдалануға мүмкіндік береді, өйткені "*in vivo* концентрациясы уақыт" тәуелділігінің алынған профилін *in vitro* еруіне жүргізілетін сынақтың нәтижелерін және *in vivo* – *in vitro* корреляциясының теңдеуін пайдалана отырып болжауға болады. Бұл тәсілдеме мыналарды алдын ала болжайды:

С деңгейіндегі осындай *in vivo* – *in vitro* корреляциясын интерполяция үшін ғана сенімді пайдалануға болады;

in vivo – *in vitro* корреляциясының бір моделі модельді әзірлеу және валидациялау кезінде пайдаланылған дәрілік нысанның барлық құрамдарына қолданылуға тиіс;

in vivo – *in vitro* корреляциясы әртүрлі өтініш берушілердің дәрілік препараттарының биоэквиваленттілігін *in vitro* деректерінің негізінде ғана танудың негіздемесі бола алмайды.

39. *In vivo* – *in vitro* корреляциясының моделін оның жұмыс диапазонының шегінен тысқары экстраполяциялау мақсатында емес, оны әзірлеу үшін пайдаланылған деректер диапазонының шегінде интерполяциялау мақсатында қолдану қажет. Зерттеудің көрсетілген қағидаты реттеуші органдарға өтініштер беру кезінде ерекше маңызды (мысалы, ерудің өзіндік ерекшелігін негіздеу және биовейвер жағдайында), оның *in vivo* – *in vitro* корреляциясын зерттеуге енгізілген дәрілік нысанның құрамдарын іріктеу кезінде айқындаушы маңызы бар.

40. *In vivo* – *in vitro* корреляциясын әзірлеу және валидациялау үшін, әдетте, *in vitro* ерітудің кеңінен түрлендірілетін профильдері бар құрамдарды пайдалану ұсынылады, өйткені олардың *in vitro* еріту профильдерінде аздаған айырмашылықтар бар құрамдарды пайдалану өзіндік ерекшелік диапазонын және оның шегінде биовейвер негізделуі мүмкін диапазонды кеңейтуге арналған мүмкіндіктерді шектейді. Құрамдардың күрделі нұсқалары жағдайында *in vitro* және *in vivo* жағдайларында әсер етуші заттың босап шығуының тәуелділігіне әсер ете отырып және биовейвер үшін ұсынылған диапазон шегіндегі барлық құрамдардың қозғалысын сипаттай алатын *in vivo* – *in vitro* корреляциясының бір теңдеуін алуға кедергі жасай отырып, босап шығудың әртүрлі механизмдері және басқа да биофармацевтикалық факторлар әрекетке түсуі мүмкін екендігін ескеру қажет. Осыны негізге алғанда, құрамдар нақ сол механизм (мүмкіндігіне қарай) *in vitro* де, сонымен бірге *in vivo* сияқты әсер етуші

заттың босап шығуына бақылау жасай алатындай түрде тандап алынуға тиіс. Әдетте, бұл *in vivo* – *in vitro* корреляциясын әзірлеу және валидациялау үшін практикада пайдаланылатын *in vitro* еруі профильдерінің диапазонын шектейді.

41. Егер *in vivo* – *in vitro* корреляциясын одан әрі әзірлеу үшін кейіннен шеткі құрам тандап алынса (яғни *in vivo* – *in vitro* корреляциясында пайдаланылған құрамдардың ішінен *in vitro* ең жылдам немесе ең баяу еруі бар құрам), басқа құрамнан (мән-жайына қарай неғұрлым жылдам немесе баяу еритін) *in vivo* шарттарында деректер алу және осы деректерді қазіргі *in vivo* – *in vitro* корреляциясын сырттай валидациялау үшін пайдалану немесе *in vivo* – *in vitro* жаңа корреляциясын қайталап әзірлеу және валидациялау жолымен *in vivo* – *in vitro* корреляциясын валидациялаудың диапазонын кеңейткен орынды. Осылайша, жоспарланып отырған нысаналы құрамның тиісті түрде күрделі нұсқалармен қоршалғаны маңызды.

2. Өзіндік ерекшеліктер жасау

42. Өзіндік ерекшелік еруге жүргізілетін дискриминациялық сынақ пайдаланыла отырып жасалады.

43. Әдетте, ішке қабылдауға арналған ұзартылып босап шығатын дәрілік препараттың *in vitro* ерітуге арналған өзіндік ерекшелігіне кемінде мынадай 3 нүкте кіреді:

а) доза демпингін алып тастауға және (немесе) жүктемелік (бастапқы) дозаның сипаттамаларын белгілеуге арналған уақытша ерте нүкте (әдетте еріген заттың 20%-дан 30%-ға дейіні);

б) еру профиінің нысанына сәйкестікті қамтамасыз ету үшін кемінде бір нүкте (еріген заттың 50%-на жуығы);

в) әсер етуші заттың көп бөлігінің босап шығуын қамтамасыз етуге арналған бір нүкте ($Q = 80 \%$). Егер еріген заттың ең көп мөлшері 80%-дан кем шаманы құраса, онда соңғы уақытша нүкте еру профиінің өз платосына қол жеткізген уақыты болуға тиіс.

44. Нөлдік тәртіппен босап шығатын дәрілік препараттар үшін берілген уақыт интервалы ішіндегі еру жылдамдығының (уақытының) өзіндік ерекшелігі белгілі бір уақытша нүктеде еріген заттың жиынтық мөлшеріне қарағанда неғұрлым қолайлы болуы мүмкін. Егер нөлдік тәртіппен босап шығудың кинетикасы ауыспалы лаг-кезеңмен (әсердің кідіру уақыты) үйлессе, мұндай өзіндік ерекшелік міндетті болып табылады. Лаг-кезеңді белгілеу әдістемесін өтініш беруші айқындайды.

45. Әрбір уақытша нүктенің айналасында жол берілетін қолайлы вариацияны (жоғарғы және төменгі шекаралар) әртүрлі тәсілдермен белгілеуге болады:

а) *in vivo* – *in vitro* корреляциясы болмағанда. Жол берілетін шектер *in vivo* қолайлы функционалдық сипаттамаларын (биосерия (биосериялар)) растай отырып *in vitro* серияларының еруі туралы деректерді шашыратудың негізінде немесе еру диапазонының жоғарғы және төменгі шекараларында ұсынылған сериялардың

биоэквиваленттілігін дәлелдеу ("шеткі серия" тұжырымдамасы) жолымен алынуы мүмкін. Әдетте кез келген берілген уақыт сәтіндегі босап шығу мәндерінің жол берілетін диапазоны жалпы мөлшерлік айырмадан әсер етуші заттың мәлімделген мөлшерінің ± 10 %-ына асып кетпеуге тиіс, яғни, егер биоэквиваленттілік зерттеулерімен барынша кеңірек диапазон расталмаса, жалпы түрленушілік 20% құрауға тиіс (мысалы, әсер етуші заттың 50 ± 10 % мәлімделген мөлшері кезінде оның жол берілетін диапазоны 40%-дан 60% дейін құрайтынын білдіреді);

б) А деңгейіндегі *in vivo* – *in vitro* белгіленген корреляциясы. А деңгейіндегі валидацияланған *in vivo* – *in vitro* корреляциясы *in vitro* еруінің деректерін (қадағалау барысында алынған емес, ұсынылған деректерді) еруге арналып ұсынылған өзіндік ерекшелік шектеріндегі құрамдардың *in vivo* зерттеулерін алмастыру үшін пайдалануға мүмкіндік береді. Еру профильдері дұрысында *in vitro* еру функциясының (дәрілік препаратты әзірлеу кезінде сыналатын құрамдардың сипатына негізделген Вейбулл функциялары, Хилл теңдеуі және т.б.) сипаттамаларының тиісті математикалық сипатын қамтитын белгіленген *in vivo* – *in vitro* корреляциясының көмегімен ұсынылған шектерден алынады немесе дұрыстауы әртүрлі уақытша нүктелердегі босап шығуға негізделеді. "Плазмадағы концентрация – уақыт" тәуелділігінің толық профилі ерудің ұсынылған, жоғарғы және төменгі шектері үшін, сондай-ақ валидацияланған *in vivo* – *in vitro* корреляциясы пайдаланыла отырып тіркеуге арналып жоспарланатын құрам (салыстыру құрамы) үшін алынған *in vitro* еруінің деректері ескеріле отырып есептеледі. Тиісті *C_{max}* және AUC параметрінің таңдап алынған мәндері ұсынылған төменгі және жоғарғы шектер, салыстыру құрамы және (жоғарғы шектің төменгіге, жоғарғы шектің салыстыру құрамына арналған шегіне және төменгі шектің салыстыру құрамына арналған шегіне) алынған қатынастар үшін есептеледі.

46. Өзіндік ерекшелікті жасаудың негізгі қағидаты еруге арналған өзіндік ерекшеліктің төменгі және жоғарғы шектері бар барлық сериялардың бір-біріне биоэквивалентті болуынан көрінеді. Егер биоэквиваленттілік *in vivo* деректеріне негізделсе, салыстыру нәтижелері бойынша ең көп айырма үшін жол берілетін диапазон *C_{max}* орташа мәндері мен AUC таңдап алынған параметрлерінің айналасындағы сенімгерлік интервалдарға негізделген 80,00 %-дан 125,00 % дейінгі шаманы құрайды. *In vivo* – *in vitro* корреляциясы талдаудың кейбір әдістемелерінің биологиялық түрленушілікті сандық айқындауға және сенімгерлік интервалдарды болжауға мүмкіндік беретіндігіне қарамастан, әдістемелердің көпшілігі "концентрация – уақыт" тәуелділігінің орташа деректерін ғана болжайды. Осылайша, орташа мәндердің негізінде (*in vivo* деректерінің орнына еру деректерін және *in vivo* – *in vitro* расталған корреляциясын пайдалана отырып) болжанатын биоэквиваленттілікті тану шекараларын белгілеу критерийлері қатаңырақ болуға тиіс, яғни еруге арналған өзіндік ерекшеліктің жоғарғы және төменгі шектері үшін болжанатын *in vivo* сынағындағы "концентрация уақыт" тәуелділігінің орташа мәндері үшін *C_{max}* мәндері мен AUC

таңдап алынған параметрлеріндегі айырма 20% кем болуға тиіс. Еруге арналған өзіндік ерекшеліктің жоғарғы және төменгі шектері үшін болжанатын C_{max} мәндері мен AUC таңдап алынған параметрлерінің арасындағы 20%-дан асатын айырмаға негізделген шекараларды дәрілік препаратты өндіруші негіздеуге тиіс.

47. Әртүрлі құрамдардың арасында ерудің кеңінен өзгермелі жылдамдықтармен асқазан-ішек жолының бүкіл бойына сіңірілетін дәрілік препараттардың AUC-ы көбінесе ұқсас болады, сондықтан өзіндік ерекшелік AUC көрсеткішінің емес, C_{max} көрсеткішінің негізінде жасалады. Бұл жағдайда *in vivo* – *in vitro* корреляциясын өзіндік ерекшелікті жасау үшін пайдаланудың артықшылығы кумулятивтік еру шекарасының белгілі бір уақытша нүктелерінің $\pm 10\%$ шегінен шығуының мүмкін екендігінен көрінеді, өйткені әртүрлі уақытша нүктелердің C_{max} көрсеткішіне әсерінің шамасы бірдей емес. C_{max} көрсеткішінің ерудегі өзгерістерге сезімталдығы фармакокинетикалық қасиеттерге (жартылай босап шығу кезеңі қысқа болған сайын, ерудегі өзгерістерге сезімталдық та көбірек) және *in vivo* – *in vitro* корреляциясының тәуелділік нысанына тәуелді болады (дәрілік препараттың *in vitro* немесе *in vivo* қайсысының тезірек еруіне қарай).

3. Сапаны бақылау стратегиясы

48. Дәрілік препараттың сапасын бақылау стратегиясын әзірлеу және негіздеу жөніндегі жалпы талаптар Одақ органдарының тиісті актілерінде көзделеді. Дәрілік заттың босап шығуын бақылау үшін қажетті сапаның сыни көрсеткіштерін бақылауды жүзеге асыру қажет.

49. Фармацевтикалық әзірлеу барысында *in vitro* еру жылдамдығымен әсер етуші заттың *in vivo* босап шығуы арқылы фармакокинетикалық параметрлердің байланысын (сапалық немесе сандық) белгілеу қажет.

50. Фармацевтикалық терең әзірлеу кезінде дәрілік препараттың дәрілік нысанының *in vitro* еруіне жүргізілетін сынақтың талаптарына сәйкестігін дәрілік препаратты нақты уақыт режимінде шығару кезіндегі сынақтардың көмегімен растауға болады. Әсер етуші заттың босап шығу жылдамдығы масштабтауға сезімтал болуы мүмкін болғандықтан, әсер етуші заттың босап шығуы жылдамдығын болжау әдістемесінің толық ауқымды өндіріс жағдайларында верификациялануы қажет.

4. Дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына өзгерістер енгізу

51. Тіркеу дерекнамасына өзгерістер енгізуді негіздейтін деректерге қойылатын талаптар өзгерістің маңыздылық дәрежесіне, А деңгейіндегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясының болуына, еру әдістемесін (шектерін) өзгертудің болуына немесе қажеттілігіне байланысты болады. Егер биоқолжетімділік (биоэквиваленттілік) деректері ұсынылмаса, олардың жоқтығын негіздеу қажет.

52. Егер А деңгейіндегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясы белгіленсе, бірақ босап шығудың өзіндік ерекшелігі өзгермесе, өзгерістер *in vitro* деректерінің, әсер етуші заттың терапевтік индексінің және *in vivo* – *in vitro* корреляциясының болжамдық қабілетінің негізінде қабылдануы мүмкін. Бұл жағдайда дәрілік препаратты өндірушінің биоэквиваленттілікке зерттеулер жүргізу қажеттігінен бас тартуы " плазмадағы концентрация – уақыт" тәуелділігінің болжанатын профильдерін және олармен байланысты *in vitro* деректері және валидацияланған *in vivo* – *in vitro* корреляциясы пайдаланыла отырып есептелген өзгерістерге дейінгі және олардан кейінгі фармакокинетикалық параметрлерді салыстыруға негізделуге тиіс.

53. В немесе С деңгейінің дәлелденген корреляциясы бар немесе *in vivo* – *in vitro* корреляциясы жоқ дәрілік препараттарға қатысты, егер осындай деректердің жоқтығының негіздемесі ұсынылмаса, биоқолжетімділік (биоэквиваленттілік) туралы деректердің ұсынылуы қажет.

V. Босап шығуы кейінге қалдырылған (шегерілген) дәрілік нысандар

1. Негізгі ережелер

54. Одақ Фармакопеясы босап шығуы кейінге қалдырылған (шегерілген) бірнеше дәрілік нысандарды айқындайды: олар ішекте еритін капсулалар, таблеткалар және түйіршіктер. Осы бөлімде ішекте еритін дәрілік нысандарға арналған арнайы нұсқаулар ұсынылады. Басқа қағидаттарға негізделген дәрілік препараттар да босап шығуы кейінге қалдырылған (шегерілген), оның ішінде асқазан-ішек жолының жекелеген учаскесінде белгілі бір триггер-фактордың (мысалы, ферменттер) әсерімен немесе ішке қабылдағаннан кейін белгілі бір уақытта босап шығуы үшін әзірленген дәрілік нысандар ретінде жиі сыныпталады. Осы Нұсқаулықта сипатталған фармацевтикалық әзірлеу, сапаны бақылаудың өзіндік ерекшеліктері мен стратегиясын жасау қағидаттарының босап шығуы кейінге қалдырылған (шегерілген) басқа да дәрілік нысандарға қолданылатындығына қарамастан, осындай дәрілік нысандар үшін босап шығудың тиісті құрамы мен механизмін іріктеу қағидатының негізінде жеке нұсқаулық әзірлеген орынды.

55. Ішке қабылдау үшін босап шығуы ұзартылған дәрілік нысандар үшін келтірілген ережелердің көпшілігі босап шығуы кейінге қалдырылған (шегерілген) дәрілік нысандар үшін де қолданылады.

2. Фармацевтикалық әзірлеу

56. Тіркеу дерекнамасында көрсетілуі қажет биоэквиваленттілікті зерттеу түйіндемесі фармакокинетика ($AUC_{0-t_{last}}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} және егер қолданылса, басқа да параметрлер (мысалы, жаңғыртылған дәрілік препараттар үшін ішінара AUC – сондай-ақ дәл бағалау және 90 пайыздық сенімгерлік интервалдар), өндірістік алаңдар

мен өндіру күндері, серияларының нөмірлері мен мөлшерлері, дәрілік нысанның құрамдары және пайдаланылған сериялардың еру нәтижелері туралы ақпаратты қамтиды.

57. Кейінге қалдырылып (шегеріліп) босап шығудың мақсатын, мысалы, асқазанның шырышты қабықшасының қорғалуын, әсер етуші заттың асқазанның қышқыл ортасының әсерінен қорғалуын немесе асқазан-ішек жолының берілген сегментіндегі әсер етуші заттың жергілікті әсер етуі үшін мақсатты түрде босап шығарылуын және т.б. көрсету қажет.

58. Босап шығу механизмдеріне талдау жүргізу және кейінге қалдырылып (шегеріліп) босап шығу, мысалы, берілген рН мәні, ферменттердің, уақыт эрозиясының әсеріне сезімталдық және т.б. кезіндегі мақсатты түрде босап шығу үшін жауапты қосалқы затты (қосалқы заттарды) таңдауды негіздеу қажет.

Фармацевтикалық әзірлеу барысында фармакокинетикалық параметрлер мен *in vitro* еруі жылдамдығының арасындағы *in vivo* босап шығуын сипаттайтын сапалық немесе сандық байланысты анықтау қажет.

Дәрілік препараттың асқазандағы қозғалысына байланысты кейінге қалдырылып (шегеріліп) босап шығатын препараттар құрамдарының 2 түрін бөліп көрсетуге болады:

ыдырамайтын жеке-дара (тұтас) дәрілік нысандар;

құрамында түйіршіктер бар ыдырайтын дәрілік нысандар.

59. Әдетте, гастрорезистенттік дәрілік препараттардың ішекте еритін ыдырамайтын жеке-дара (тұтас) дәрілік нысандарын әзірлеуді жүзеге асыру ұсынылмайды, өйткені олардың асқазанда болуы уақытының кезеңін болжап білу қиын және ол құрамында түйіршіктері бар ыдырайтын дәрілік нысандарға қарағанда көбірек. Сондықтан осындай ішекте еритін ыдырамайтын жеке-дара (тұтас) дәрілік нысандар доза демпингінің мейілінше жоғары қаупіне бейім және олар концентрацияның ретсіз профильдерін иеленеді.

60. Егер дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы оны тамақпен бір мезгілде қабылдауды талап етсе немесе оны жоққа шығармаса, онда гастрорезистенттілікке сынақты да тоқтық жай-күйіне тән жағдайларда жүргізу қажет. Мысалы, асқазанның толық кезіндегі босап шығу жағдайындағы тұрақтылықты айқындау үшін, сынақтар ыдырамайтын тұтас дәрілік нысандар да және құрамында түйіршіктер бар ыдырайтын дәрілік нысандар да пайдаланыла отырып, рН-тың неғұрлым жоғары мәні кезінде (мысалы, 3,0 – 5,0 диапазонында) жүргізілуге тиіс. Асқазанда тамақтың көп мөлшерінің болуы рН-тың 3,0 немесе одан да жоғары мәнге дейін уақытша артуына әкеп соқтырады, сондықтан 2,0 мәні бар рН кезіндегі сынақ жеткілікті дәрежедегі растау болып табылмайды.

3. Өзіндік ерекшелік жасау

61. Ішекте еритін дәрілік препараттың *in vitro* еруіне арналған өзіндік ерекшелікке кемінде 2 уақытша нүктелер енгізілуіне тиіс:

а) қышқыл ортада босап шығуды болдырмауға арналған ерте уақытша нүкте (2 сағаттан кейін еріген заттың 10 %-ынан аз);

б) бейтарап немесе бейтарапқа жақын ортада әсер етуші заттың негізгі мөлшерінің босап шығуын қамтамасыз етуге арналған бір нүкте.

62. Гастрорезистенттілік 2 немесе одан да көп сағаттың ішінде расталуға тиіс.

63. Сынақтың келесі кезеңіне арналған қолайлылық критерийлері Одақ Фармакопеясында көрсетілген.

4. Сапаны бақылау стратегиясы

64. Дәрілік препараттың сапасын бақылау стратегиясын әзірлеуге және негіздеуге қойылатын талаптар Одақтың құқығына кіретін тиісті нормативтік актілерде келтіріледі. Дәрілік заттың кейінге қалдырылып (шегеріліп) босап шығуына жауапты сыни сапа көрсеткіштерін (мысалы, ішекте еритін қабықшаның бүтіндігі) бақылауды жүзеге асыру қажет.

65. Фармацевтикалық әзірлеуді жүргізу барысында фармакокинетикалық параметрлер мен *in vitro* еру жылдамдығының арасындағы *in vivo* босап шығуын сипаттайтын сапалық немесе сандық байланысты анықтау қажет. Фармацевтикалық тереңдетіп әзірлеу шарттарында еру талаптарына сәйкестік дәрілік препараттың нақты уақыт режимінде шығарылуы кезіндегі сынақтар арқылы расталуы мүмкін. Кейінге қалдырылып (шегеріліп) босап шығатын дәрілік нысандардың босап шығу жылдамдығы масштабтауға сезімтал болуы мүмкін болғандықтан, жобалау өрісін толық ауқымды өндіріс жағдайларында верификациялау қажет.

5. Дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына өзгерістер енгізу

66. Кейінге қалдырылып (шегеріліп) босап шығатын гастрорезистенттік дәрілік нысандардың *in vitro* ерітуге жүргізілетін сынақ *in vivo* сынақтарының шарттары үшін релеванттық болып саналатындықтан, гастрорезистенттік дәрілік нысандағы дәрілік препараттардың кейінге қалдырылып (шегеріліп) босап шығуына жауапты қосалқы заттарды өзгертуді *in vitro* сынақтарынан алынған нәтижелердің негізінде ғана негіздеуге жол беріледі (негіздемелер болған жағдайда). Гастрорезистенттілікке жүргізілген сынақтардың нәтижесінде алынған босап шығу профилдері өзгеріссіз болуға тиіс.

Ішке қабылдауға арналған
түрлендіріліп босап шығатын
дәрілік препараттардың сапасы
жөніндегі нұсқаулыққа
ҚОСЫМША

Корреляция түрін белгілеу жөніндегі нұсқаулар

I. In vivo – in vitro корреляциясы

1. In vivo – in vitro корреляциясының деңгейін белгілеу үшін әртүрлі әдістер пайдаланылады. In vivo – in vitro корреляциясының мынадай деңгейлері ерекшеленеді:

а) А деңгейі плазмадағы концентрация туралы деректердің деконволюциясы әдісімен (Вагнер-Нельсон, Лу-Ригельман әдісі, сандық деконволюция) немесе басқа да тиісті әдістермен (орташа деректер пайдаланылатын конволюцияға немесе дифференциалдық теңдеулерге негізделген модельдеу әдістері немесе популяциялық фармакокинетиканы модельдеу әдістері) алынған in vitro препараты еруінің қисығы мен in vivo еруінің қисығы арасындағы нүктелі тәуелділікті көрсетеді;

б) В деңгейі мына көрсеткіштердің бірі бойынша:

in vitro дәрілік препаратының еруінің орташа уақыты мен in vivo ұстап тұрудың орташа уақыты немесе статистикалық сәттерді талдау қағидаттары пайдаланылатын in vivo еруінің орташа уақыты арасындағы;

in vitro (kd) еруінің константтық жылдамдығы мен алынған (kabs) абсорбциясының константтық жылдамдығы арасындағы бір нүктелі тәуелділікті көрсетеді;

в) С деңгейі белгілі бір уақыт ішінде in vitro еріген заттың мөлшері мен фармакокинетикалық параметрлердің бірінің (мысалы, AUC, C_{max} немесе T_{max}) орташа мәні арасындағы бір нүктелі тәуелділікті көрсетеді. Егер бір немесе бірнеше фармакокинетикалық параметрлер еру профилінің бірнеше уақытша нүктелерінде әсер етуші заттың еріген мөлшерімен өзара байланысқа түссе, С деңгейінің көп корреляциясы белгіленген болып есептеледі.

II. In vivo – in vitro корреляциясын әзірлеу

А деңгейі

2. In vivo – in vitro корреляциясының деректерін зерттеу және кейіннен талдау жөніндегі ұсынымдар Еуразиялық экономикалық одақтың актілерінде жазылған. Әдетте, дені сау еріктілерге жүргізілген қарама-қарсы зерттеулер процесінде жеткілікті түрде ерекшеленетін еру профилдері бар 2 немесе одан да көп құрам және әсер етуші заты жылдам босап шығатын тиісті салыстыру құрамы (деконволюция мақсаттары үшін) (мысалы, көктамырішілік енгізуге арналған ерітінді, ішке қабылдауға арналған ерітінді немесе жедел босап шығатын дәрілік нысан) қолданылады. Қандағы немесе плазмадағы бастапқы (өзгермейтін) әсер етуші заттың концентрациясы уақыт функциясы ретінде айқындалады. In vivo – in vitro корреляциясын плазмадағы әсер етуші заттың концентрациясы бойынша (бір кезеңдік тәсілдеме) немесе жедел босап шығатын құрамға қатысты түрлендіріліп босап шығатын құрам үшін "концентрация – уақыт" профилдерінің деконволюциясынан кейін (екі кезеңдік тәсілдеме) тікелей

модельдеуге болады. In vitro еруіне жүргізілетін сынақ in vivo қимылының суррогаттық маркері қызметін атқаруы және өзгерістерді бақылау құралы ретінде пайдаланылуы үшін, әдетте, А деңгейіндегі in vivo – in vitro корреляциясы талап етіледі.

3. Дәрілік препаратты шығару кезінде еруге жүргізілетін әртүрлі сынақтардағы (жағдайлардағы) құрамдарды бастапқы зерделеу барынша қолайлы дискриминациялық қабілетті қамтамасыз ететін сынақ белгілеуге мүмкіндік береді. In vivo – in vitro корреляциясын зерттеуде пайдаланылатын құрамдар үшін in vitro еруіне жүргізілген сынақта сынамаларды іріктеудің уақытша нүктелері еру профилін, оның ішінде платоны толығымен сипаттау үшін жеткілікті түрде жиі (мысалы, кемінде 5% ерекшеленетін 3 сабақтас нүктелер) болуға тиіс. Сынамаларды іріктеуге арналған уақытша нүктелердің аз санын сапаны бақылауға сынақ жүргізу кезінде белгілеуге жол беріледі, алайда керісінше жағдай әділ болып табылмайды: сапаға бақылау жүргізу кезіндегі сынамаларды іріктеуге арналған уақытша нүктелер in vivo – in vitro корреляциясының деректерін алу мақсатында in vitro еруіне жүргізілетін сынақтарға арналған нүктелер ретінде қолданылмайды, өйткені сиретілген деректер нүктелердің арасында дәл интерполяцияны жүзеге асыруға мүмкіндік бермейді және платоға қол жеткізілгенге дейін сынамаларды іріктеуді тоқтату толық босап шықпауға әкеп соқтырады және in vivo – in vitro корреляциясының валидациясын бұзады.

В және С деңгейлері

4. Қағида бойынша, В және С деңгейлерінің корреляциясы өндірушінің дәрілік препараттың құрамына немесе оны өндіру процесіне енгізілген елеулі өзгерістерді негіздеу үшін қолданылмайды. Алайда С деңгейінің көптеген корреляциялары өзіндік ерекшелік жасауда қосымша құрал ретінде қызмет етуі мүмкін.

5. С деңгейінің көптеген корреляциясын әзірлеу бір тараптан 3 немесе одан да көп уақытша нүктелердегі немесе MDT-ның 3 нүктесіндегі ерітілген зат мөлшерінің және екінші тараптан in vitro еруі жылдамдығының әртүрлі профильдерімен бірқатар құрамдар үшін AUC және C_{max} тиісті көрсеткіштерімен, MRT көрсеткішімен немесе кез келген басқа да қолайлы фармакокинетикалық параметрмен (С деңгейінің көптеген корреляциясы) арадағы кемінде 3 уақытша нүктенің негізінде желілік корреляция белгілеу жолымен жүргізіледі. In vitro деректері in vivo функционалдық сипаттамаларын болжау үшін пайдаланылуы мүмкін. Егер С деңгейінің көптеген корреляциясы қол жетімді болса, онда А деңгейінің корреляциясын әзірлеудің де мүмкін болатынын атап өту қажет. А деңгейінің in vivo – in vitro корреляциясы C_{max} және AUC сияқты жалпы фармакокинетикалық параметрлерге қосымша ретінде "плазмадағы концентрация – уақыт" тәуелділігінің толық профилін болжауға мүмкіндік береді, ал сол уақытта С деңгейінің көптеген корреляциясынан тек жалпылама фармакокинетикалық параметрлерді ғана болжауға болады. Демек, А деңгейінің корреляциясы дұрыс тәсілдеме болып табылады.

6. Өртүрлі деңгейлердегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясын анықтау үшін қолданылатын параметрлер кестеде келтірілген.

Кесте

Өртүрлі деңгейлердегі *in vivo* – *in vitro* корреляциясын анықтау үшін қолданылатын параметрлер

Деңгей	Тәуелділік түрі	Параметр	
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
A	нүктелі	еру профилі	фармакокинетикалық қисық
B	бір нүктелі	MDT_{vitro}	MRT, MDT_{vivo}
		k_d	k_{abs}
C	бір нүктелі	$t_d (T_{20-30 \%}, T_{50 \%}, T_{80 \%})$	C_{max}, T_{max}, AUC (орташа мән)
		Көп корреляция	
		$C (T_{20-30 \%}, T_{50 \%}, T_{80 \%})$ немесе $C (MDT)$	$C_{max}, T_{max}, AUC, MRT$ және т.б.

III. *In vivo* – *in vitro* корреляциясының болжамдық қабілетін бағалау

7. *In vivo* – *in vitro* корреляциясын *in vivo* функционалдық сипаттамаларының суррогаттық маркері ретінде пайдаланған кезде *in vitro* еруінің профиліне негізделген *in vivo* функционалдық сипаттамаларын болжау *in vivo* – *in vitro* корреляциясы қамтитын *in vitro* еруінің жылдамдықтары үшін қолданылатынын верификациялау қажет. Мұндай бағалау болжаудың функционалдық сипаттамаларын немесе, керісінше, оның кемшіліктерін бағалауға әкелуге тиіс.

8. Болжамдық қабілетті бағалау кезінде мынадай 2 аспектіні есепке алудың ерекше маңызы бар:

а) *in vivo* – *in vitro* корреляциясын әзірлеу және бағалау үшін қол жетімді деректер аз болған сайын, *in vivo* – *in vitro* корреляциясының болжамдық қабілетін толық бағалауға арналған қосымша деректер де көбірек талап етіледі;

б) зерттелетін құрамдар босап шығу жылдамдығы бойынша тиісті түрде ерекшеленуге тиіс (мысалы, еріген мөлшердің кемінде 10%-ына), бұл қарастырылып отырған фармакокинетикалық параметрлердің елеулі айырмашылығына әкеледі.

9. Болжамдық қабілетті талдау туралы әдіснама мен есеп Еуразиялық экономикалық комиссия бекітетін түрлендіріліп босап шығатын дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін, липосомальдық препараттардың биоэквиваленттілігін, дерматологияда жергілікті қолдануға арналған кортикостероидтардың биоэквиваленттілігін фармакокинетикалық және клиникалық зерделеу жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес қолданылады.

© 2012. Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің «Қазақстан Республикасының Заңнама және құқықтық ақпарат институты» ШЖҚ РМК