

О руководствах по оценке качества и исследованию биоэквивалентности отдельных групп лекарственных препаратов

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 15 сентября 2020 года № 15

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях обеспечения применения единых подходов к фармацевтической разработке, оценке качества и проведению фармакокинетических и клинических исследований биоэквивалентности отдельных групп лекарственных препаратов

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при фармацевтической разработке, оценке качества и проведении фармакокинетических и клинических исследований биоэквивалентности блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов, а также лекарственных препаратов для парентерального введения, покрытых оболочкой из наночастиц, и лекарственных препаратов на основе коллоидного железа для внутривенного введения применять руководства согласно приложениям № 1 и 2.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

М. Мясникович

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 15 сентября 2020 г. № 15

РУКОВОДСТВО

по оценке качества и исследованию биоэквивалентности блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

I. Общая характеристика блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

1. При разработке технологий производства лекарственных препаратов с целью улучшения доставки малорастворимых, высокотоксичных и (или) нестабильных

действующих веществ, для повышения адресной тканевой доставки и (или) повышения эффективности цитозольной доставки макромолекулярных лекарств предусматривается формирование блок-сополимерных мицелл.

Блок-сополимерные мицеллы – это самоорганизующиеся мицеллы, которые, как правило, получают из блок-сополимеров типа АВ (также возможны иные более сложные композиции блок-сополимеров). Для получения мицелл действующее вещество погружают во внутреннее ядро блок-сополимерного мицеллярного препарата посредством химической конъюгации или физического захвата. Блок-сополимеры с амфифильными свойствами спонтанно организуются в полимерные мицеллы в водной среде (подобная самоорганизация, как правило, происходит за счет гидрофобных взаимодействий). Для стимулирования мицеллообразования и повышения стабильности мицелл допускается использование других физико-химических процессов самоорганизации молекул (например, электростатического взаимодействия между заряженными блок-сополимерами и противоположно заряженными действующими веществами, образования комплексов "полимер – металл", образования водородных связей между молекулами). В отдельных случаях возможно придание системе дополнительных функциональных свойств, например за счет прицельной конъюгации молекул с блок-сополимером или за счет добавления другого гомополимера либо дополнительного стабилизатора для стабилизации мицеллы в целях модификации скорости высвобождения и (или) повышения нагрузки действующего вещества.

2. В блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратах действующее вещество может находиться частично в свободном состоянии (то есть не погруженным в мицеллу) в общей массе раствора.

3. Блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты состоят из блок-сополимерных мицелл, которые имеют прослеживаемую структуру: их внутреннее ядро, как правило, служит резервуаром действующего вещества и окружено наружной оболочкой из гидрофильных полимеров. Таким блок-сополимерным мицеллам можно придать требуемые химические свойства, чтобы обеспечить:

высокую стабильность мицелл после их разведения в инфузионном растворе и при последующем введении блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата в организм человека вследствие низкой критической концентрации ассоциации для мицелл;

оптимальную фармакокинетику (адресную доставку действующего вещества);
контроль высвобождения действующего вещества.

Путем модификации химических свойств можно обеспечить медленную кинетику диссоциации таких блок-сополимерных мицелл.

4. Свойства блок-сополимерных мицелл отличаются от свойств обычных сурфактантных мицелл, используемых как средство захвата (солюбилизации,

облегчения транспорта в организме) действующих веществ. Блок-сополимерный мицеллярный лекарственный препарат в своем ядре может содержать дополнительные компоненты, включая химически связанное действующее вещество, которое в определенных случаях может быть ковалентно связано.

При проведении доклинических исследований установлено, что блок-сополимерные мицеллы способны преимущественно накапливаться в солидных опухолях вследствие сверхпроницаемости микрососудистого русла и нарушения лимфатического дренажа в них (так называемый эффект повышенной проницаемости и удержания).

5. Отдельные физико-химические свойства блок-сополимерных мицелл (размер, поверхностный заряд, состав и стабильность) могут быть важными параметрами безопасности и эффективности при всех предполагаемых показаниях для применения разрабатываемого мицеллярного лекарственного препарата.

6. Поскольку блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты имеют наноразмеры, содержат несколько компонентов и специально созданы для конкретного клинического применения, они относятся к нанолекарствам.

7. Настоящее Руководство содержит общие принципы фармацевтической разработки и оценки блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов, а также базовые сведения о доклинических и ранних клинических исследованиях блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов, созданных для модификации *in vivo*, фармакокинетики, стабильности и распределения погруженных или конъюгированных действующих веществ и не устанавливает продукт-специфичной стратегии оценки качества и доклинических или клинических характеристик блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов.

8. Положения настоящего Руководства в отношении блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов для внутривенного введения допускается применять к блок-сополимерным мицеллярным лекарственным препаратам с другими путями введения.

9. Ввиду сложной структуры блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов, независимо от вида химической связи действующего вещества внутри них и (или) использования дополнительных стабилизаторов, для надлежащей оценки критических показателей и конкретных требований для каждого блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата разработчику (производителю) следует обращаться за научной консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78. Разработчикам (производителям) блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов в рамках научного консультирования следует согласовывать

новые методы для характеристики качественных и доклинических свойств блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, значимых для его предполагаемого клинического применения.

II. Определения

10. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

"активность (выражаемая в единицах)" (potency) – количественная мера выражения биологической активности, основанная на характерном признаке блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, содержащего в качестве действующего вещества белковые молекулы, связанном с его биологическими свойствами;

"биологическая активность" (biological activity) – специфическая способность или свойство препарата оказывать определенный биологический эффект;

"блок-сополимер" (block copolymer) – более двух видов полимеров, соединенных серийно, например АВ-блок-сополимер или АВА-блок-сополимер (или другие). Блок-сополимер (мономер) является минимальной единицей, из которой изготавливается блок-сополимерная мицелла. Действующее вещество может быть химически связано с мономером;

"блок-сополимерная мицелла" (block copolymer micelle) – мицелла, состоящая из блок-сополимеров. Действующие вещества могут быть инкорпорированы во внутреннее ядро блок-сополимерной мицеллы посредством химической конъюгации (включая ковалентную конъюгацию) или физического захвата;

"блок-сополимерный мицеллярный лекарственный препарат" (block copolymer micelle product) – лекарственный препарат, содержащий действующее вещество, блок-сополимеры и в определенных случаях другие ингредиенты;

"действующее вещество" (active substance) — соединение, проявляющее основной терапевтический эффект, являющееся низкомолекулярным химическим соединением, нуклеиновой кислотой или биологическим либо биотехнологическим соединением, включая пептиды и белки;

"количество (выражаемое по массе)" – физико-химическая мера содержания белка в блок-сополимерном мицеллярном лекарственном препарате, содержащем в качестве действующего вещества белковые молекулы;

"свободное действующее вещество" (free active substance) — действующее вещество, содержащееся в лекарственном препарате, которое не инкорпорировано в блок-сополимерную мицеллу посредством химической конъюгации или физического захвата и может высвободиться из блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата после его введения (данное понятие не включает в себя действующие вещества, не связанные с белками плазмы и сыворотки).

III. Изучение химических свойств, процесса производства и контроля качества блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

1. Установление характеристик качества блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

11. Необходимо определить критические показатели качества блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов, которые будут оказывать большое влияние на фармакокинетические и фармакодинамические свойства *in vivo*, способные повлиять на безопасность и эффективность блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата.

12. Для обеспечения качества блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата критически важно правильно установить параметры, определяющие его значимые физико-химические свойства.

2. Описание и состав блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

13. Типичными компонентами блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов являются действующее вещество, блок-сополимер и, в определенных случаях другие компоненты, такие как стабилизаторы.

14. Необходимо тщательно определять критические показатели качества блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов, исходя из свойств конкретного препарата. Такими показателями могут служить:

содержание блок-сополимера и действующего вещества в блок-сополимерном мицеллярном лекарственном препарате. Их необходимо указывать как в молярном отношении, так и по массовой доле каждого компонента;

состав, средняя молекулярная масса и полидисперсность полимеров (гомополимеров, сополимеров и т.д.), используемых для синтеза блок-сополимеров (или конъюгатов "блок-сополимер – действующее вещество");

состав, средняя молекулярная масса и полидисперсность блок-сополимеров, используемых для создания блок-сополимерной мицеллы.

Необходимо подробно обосновать все выбранные диапазоны значений критических показателей.

3. Характеристика показателей качества блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

Показатели качества компонентов, входящих в состав блок-сополимеров

15. Химический состав блок-сополимеров значительно влияет на физико-химические процессы, лежащие в основе самоорганизации полимера и,

следовательно, размеры и физико-химические характеристики, а также стабильность *in vitro* и *in vivo* образующихся мицелл.

Ключевыми показателями качества компонентов, входящих в состав блок-сополимеров являются:

химическая структура блок-сополимеров;

химическая природа и стабильность химической связи для конъюгата "блок-сополимер – действующее вещество";

профиль примесей (например, макромолекулярных примесей).

Показатели качества блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

16. Критическое значение для установления характеристик готового блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата имеют следующие показатели качества:

а) связанные с блок-сополимерной мицеллой:

размер блок-сополимерной мицеллы (среднее значение размера мицеллы и профиль распределения мицелл по размерам);

морфология;

z-потенциал;

прочие поверхностные свойства (например, лиганд для таргетирования);

ассоциационное (агрегационное) число;

концентрационная зависимость наноструктуры (в некоторых случаях ее выражают в виде критической концентрации мицеллообразования или критической концентрации ассоциации, при этом у отдельных блок-сополимеров эти параметры очень низкие и не поддаются определению с использованием современных аналитических методов);

лекарственная нагрузка;

свойства поверхности;

химическая структура;

физическое состояние действующего вещества;

стабильность блок-сополимерной мицеллы в плазме и (или) значимой среде *in vitro*;

высвобождение действующего вещества *in vitro* из блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата в плазме и (или) значимой среде;

деградация блок-сополимера в плазме и (или) значимой среде *in vitro*;

б) связанные с процессом производства мицелл:

валидированный процесс восстановления;

валидированный процесс обеспечения стерильности;

в) связанные с поведением мицелл *in vivo*:

осмолярность;

доля действующего вещества, связанная (ассоциированная) с поверхностью;

скорость и место высвобождения действующего вещества;

скорость и место дегградации блок-сополимера.

17. С целью прогнозирования стабильности *in vivo* необходимо разработать и валидировать методы высвобождения *in vitro*, обладающие необходимой надежностью и дискриминационной способностью, позволяющие моделировать высвобождение действующего вещества из блок-сополимерной мицеллы в физиологически (клинически) значимых средах. Необходимо подтвердить пригодность оценки подобного высвобождения лекарства в результате испытания *in vitro* для его использования при контроле качества лекарственного препарата. При этом установить корреляцию *in vitro* – *in vivo* удастся не всегда.

18. Если блок-сополимерный компонент (а не действующее вещество) обладает собственной биологической активностью, которая будет оказывать влияние на клиническую эффективность и (или) безопасность, в рамках установления характеристик такого компонента необходимо оценить его активность и физико-химические свойства, критичные для его биологической активности.

19. На основе параметров, выбранных для характеристики лекарственного препарата, включая описанные в пунктах 16 – 17 настоящего Руководства и исходя из особенностей разработки лекарственного препарата разработчик (производитель) обязан определить перечень валидированных исследований, которые надлежит проводить на рутинной основе в отношении блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата.

20. Разработка дискриминативных биорелевантных методов оценки высвобождения *in vitro* важна для определения:

а) высвобождения действующего вещества или конъюгата "блок-сополимер – действующее вещество" из блок-сополимерной мицеллы во время его циркуляции;

б) высвобождения действующего вещества или конъюгата "блок-сополимер – действующее вещество" из блок-сополимерной мицеллы в целевом участке действия. Предлагаемые среды должны отражать физиологическое окружение блок-сополимерной мицеллы во время ее применения;

в) стабильности при хранении.

21. Используемые биорелевантные методы оценки высвобождения *in vitro* должны быть достаточно чувствительными для обеспечения постоянства серий блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, которое особенно важно прослеживать в случае наличия в мицеллах конъюгата "блок-сополимер – действующее вещество".

4. Процесс производства и контроль процесса производства блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

22. Для получения на постоянной основе лекарственного препарата с заданными показателями качества необходимо обеспечить стабильный процесс производства и его контроль. Известно, что небольшие изменения блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов могут существенно влиять на их функциональные характеристики.

23. Для обеспечения постоянства функциональных характеристик лекарственного препарата с позиций его безопасности и эффективности необходимо контролировать процесс производства и включать в состав регистрационного досье лекарственного препарата данные, свидетельствующие о постоянстве качества блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов и контролей критических стадий производства.

Производство и контроль компонентов, входящих в состав блок-сополимеров и (или) конъюгатов "блок-сополимер – действующее вещество"

24. Необходимо представить подробное описание процессов синтеза, экстрагирования и процедур очистки исходя из особенностей разработки блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата.

25. Необходимо указать источник получения компонентов, входящих в состав блок-сополимеров и (или) конъюгатов "блок-сополимер – действующее вещество" и представить спецификации на все исходные материалы с описанием молекулярной массы и молекулярно-массового распределения исходных полимерных материалов, а также указанием примесей, в том числе производственных примесей и побочных продуктов макромолекулярных реакций.

26. Необходимо определить ключевые промежуточные продукты процесса производства и контролировать их качество.

27. Биотехнологические соединения и (или) соединения биологического происхождения, используемые в качестве исходных материалов или действующего вещества, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к их медицинскому применению, содержащимся в Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

28. В целях определения влияния изменения процесса производства, например изменения его масштаба, необходимо провести тщательную оценку всех прогнозируемых последствий для блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, включая валидацию (оценку процесса).

Производство и контроль качества блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

29. В процессе производства блок-сополимерных мицеллярных препаратов критическим является процесс мицеллообразования. Если образование мицелл происходит спонтанно, процесс мицеллообразования будет соответствовать процессу диспергирования блок-сополимера. Если для мицеллообразования нужны другие методы, необходимо контролировать критические показатели качества процесса производства (например, размер мицелл и прозрачность раствора).

30. Блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты содержат высокофункциональные полимеры, поэтому для определения их качества одних лишь испытаний конечного продукта недостаточно. В связи с этим следует осуществлять соответствующий контроль качества промежуточных продуктов (то есть блок-сополимера) и (или) процесса производства на основании концепции проектирования качества.

5. Спецификация компонентов, входящих в состав блок-сополимеров и блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

31. В целях составления надлежащей спецификации на блок-сополимерный мицеллярный лекарственный препарат разработчик (производителю) может обращаться за научной консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. При этом возможно проведение дополнительных испытаний, специфичных для блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов.

Показатели спецификации компонентов, входящих в состав блок-сополимеров

32. В спецификацию компонентов, входящих в состав блок-сополимеров необходимо включить подробное описание испытаний, методик и критериев приемлемости для блок-сополимеров и (или) конъюгатов "блок-сополимер – действующее вещество". Кроме того необходимо выполнить оценку сополимера, в том числе его средней молекулярной массы или ее распределения, а также определить состав каждого компонента.

Показатели спецификации блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

33. Поскольку блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты являются функциональными полимерными структурами, необходимо определить критические показатели качества для функций, значимых для их целевого назначения. К таким показателям относятся размер частиц, скорость высвобождения действующего вещества из мицеллы и активность действующего вещества, если оно является биотехнологическим (биологическим). По возможности необходимо обосновать состав блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов относительно среднего

числа молекул таргетирования, конъюгированных с полимерной мицеллой с целью содействия активной адресной доставке.

34. Блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты могут представлять собой смесь блок-сополимерных мицелл и блок-сополимерных мономеров (связанных или не связанных с действующим веществом) в зависимости от используемых индивидуальных свойств блок-сополимеров, действующего вещества и условий испытаний. В связи с этим аналитические испытания необходимо проводить с учетом лекарственной формы препарата, в соответствующих условиях испытаний и используя соответствующие методики. Необходимо тщательно подбирать испытываемую концентрацию, поскольку разведение блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов может приводить к диссоциации мицелл и образованию повышенной доли мономеров.

35. В рамках анализа подлинности и чистоты блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата необходимо проанализировать как действующее вещество, так и блок-сополимеры.

36. Анализируемые параметры включают в себя:

а) примеси, в том числе в виде возможных побочных продуктов синтеза макромолекул, нежелательных агрегатов, преципитатов и продуктов деградации;

б) активность, если действующее вещество является биотехнологическим (биологическим) соединением;

в) другие показатели:

физико-химические свойства блок-сополимерных мицеллярных препаратов, рассматриваемые как критичные для качества препарата. (однако включать все испытания на установление физико-химических характеристик блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов в спецификацию не требуется);

количественное определение инкорпорированного (или конъюгированного) и неинкорпорированного (или неконъюгированного) действующего вещества блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата;

количественное определение блок-сополимеров или массовой доли действующего вещества.

6. Исследование стабильности блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

37. Исследование стабильности необходимо планировать и проводить в контексте предлагаемого клинического применения блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, и выбор методик и вида исследований стабильности обосновывать в спецификации.

38. К планированию исследований стабильности блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов применяются принципы, изложенные в Требованиях к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических

субстанций, утвержденных Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69, и в главе 8 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза

39. Исследования стабильности должны подтвердить физическую и химическую стабильность действующего вещества, блок-сополимеров, конъюгатов "блок-сополимер – действующее вещество" (при их наличии) и образующихся мицелл.

40. К стандартным оцениваемым показателям в рамках исследований стабильности относятся (но не ограничиваются ими):

а) параметры физической стабильности:

средний размер блок-сополимерной мицеллы;

высвобождение инкорпорированного (или конъюгированного) действующего вещества;

вторичная агрегация;

б) параметры химической стабильности:

действующего вещества;

компонентов блок-сополимеров (например, деградация полимеров);

конъюгатов "блок-сополимер – действующее вещество" (при их наличии).

41. Необходимо использовать методы *in vitro*, включая условия, значимые для предлагаемого клинического применения блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов, для определения:

а) скорости высвобождения действующего вещества, заключенного в блок-сополимерные мицеллы;

б) скорости высвобождения действующего вещества, химически связанного с блок-сополимерными мицеллами.

7. Изменения процесса производства в период разработки блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата

42. В случае изменений критичных параметров процесса производства или оборудования, используемого в производстве, может в индивидуальном порядке потребоваться полное установление характеристик блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата. Подходы к определению влияния каждого изменения процесса производства варьируют в зависимости от конкретного процесса производства, препарата, объема знаний и опыта производителя относительно процесса и представленных данных о разработке.

43. Также необходимо предусмотреть применение принципов оценки исследований сопоставимости препаратов до и после изменений, внесенных в процесс производства, аналогичных принципам разработанным в отношении биологических лекарственных препаратов и изложенных в главах 9.1 и 9.2. Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза.

IV. Доклинические исследования блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

1. Общие вопросы доклинических исследований

44. При введении действующего вещества в виде блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата могут происходить существенные изменения его фармакокинетических характеристик, например, могут измениться объем распределения и клиренс, удлиниться его период полувыведения, измениться тканевое распределение. Если действующее вещество вводится в виде блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, могут измениться не только его фармакокинетические характеристики, но также его фармакодинамика и безопасность. Кроме того, некоторые блок-сополимеры (не содержащие действующего вещества) могут проявлять собственную биологическую активность, которая будет оказывать влияние на клиническую эффективность и (или) безопасность. Клеточный захват действующего вещества, заключенного в блок-сополимерную мицеллу, может быть ограничен эндоцитозом.

45. Фармакокинетические характеристики блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата могут зависеть от:

а) скорости клиренса блок-сополимерной мицеллы, содержащей заключенное в себе или химически связанное действующее вещество;

б) скорости диссоциации блок-сополимерной мицеллы. Это может приводить к высвобождению блок-сополимерных мономеров (связанных или не связанных с действующим веществом), которые будут иметь меньшую молекулярную массу (меньшие размеры), проявляя другие характеристики клиренса;

в) скорости высвобождения действующего вещества, заключенного в блок-сополимерную мицеллу;

г) скорости высвобождения действующего вещества, химически связанного с блок-сополимерным мономером;

д) скорости деградации блок-сополимера;

е) клиренса и метаболизма свободного действующего вещества;

ж) распределения блок-сополимерной мицеллы;

з) взаимодействия блок-сополимерной мицеллы с плазменными или сывороточными белками либо клетками крови.

46. Скорость и место высвобождения *in vivo* действующего вещества являются ключевыми параметрами, часто определяющими токсичность и эффективность блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата. В процессе

фармацевтической разработки блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата необходимо предусмотреть разработку методологии, необходимой для определения характеристик высвобождения действующего вещества.

47. Все доклинические исследования необходимо проводить, используя хорошо охарактеризованный блок-сополимерный мицеллярный лекарственный препарат; для выбранных условий исследования должны быть известны скорость диссоциации мицелл и данные о стабильности лекарственного препарата.

2. Исследование доклинической фармакокинетики блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов

Аналитические методы

48. Необходимо разработать валидированные аналитические методики, способные определять концентрации действующего вещества общей и свободной формы в крови, плазме или сыворотке, а также общую концентрацию действующего вещества в органах и (или) тканях.

Фармакокинетика

49. Поскольку фармакокинетическое поведение блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов может сильно отличаться от действующего вещества, вводимого без блок-сополимерного мицеллярного носителя, что способно существенно влиять на эффективность и безопасность, фармакокинетика требует характеристики *in vivo*. Выбор соответствующих видов и моделей для изучения фармакокинетики, а также высвобождения *in vivo* действующего вещества необходимо обосновать с позиций предлагаемого клинического назначения и состава блок-сополимерной мицеллы.

50. В следствие того, что такие физико-химические параметры, как размер, поверхностный заряд и морфология способны влиять на распределение блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, для обоснования спецификации на препарат необходимо показать влияние вариабельности этих параметров на распределение блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата. Также необходимо оценить следующие специфичные для блок-сополимерной мицеллы фармакокинетические параметры для общего и свободного действующего вещества в крови, плазме или сыворотке:

максимальная концентрация ($C_{\max}$);

период полувыведения ($t_{1/2}$);

площадь под фармакокинетической кривой (AUC).

Фармакокинетические параметры следует определять при разных дозах блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата и в соответствующие временные точки.

51. Необходимо установить распределение блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов в органах и (или) тканях, значимых для предлагаемого клинического назначения, и пути их введения в организм человека.

При этом следует учитывать, что в зависимости от выбранного аналитического метода может потребоваться оценка общего количества действующего вещества блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата в тест-системе.

Необходимо определить профиль распределения блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов во времени, используя несколько временных точек, с обоснованием продолжительности исследования.

52. В целях правильной количественной характеристики динамики изменения как общей, так и свободной концентрации действующего вещества и его метаболитов в крови, плазме или сыворотке, а также общей концентрации действующего вещества и его метаболитов в органах и (или) тканях необходимо тщательно подбирать временные точки взятия проб и его продолжительность. При планировании режима взятия проб необходимо учитывать ряд факторов, например стабильность блок-сополимерных мицелл после введения лекарственного препарата и профиль локализации в отдельных органах и (или) тканях. В частности, пробы, взятые в начальную фазу распределения действующего вещества (например, больше 15 минут), считаются высокоинформативными для расчета объема распределения действующего вещества с целью оценки стабильности блок-сополимерных мицелл в кровотоке.

Определение метаболитов действующего вещества в крови, плазме или сыворотке и, возможно, органах и (или) тканях особенно важно, если метаболит является основным действующим соединением. Если один или несколько метаболитов обладают существенной клинической активностью, для определения накопления после многократного дозирования может потребоваться сравнить их кинетику и, при необходимости, токсикокинетику.

Следует сравнить фармакокинетику блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата и действующего вещества, вводимого в чистом виде. Такие сравнительные исследования также ценны для подтверждения заявленного фармакокинетического преимущества блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата над действующим веществом, вводимым в чистом виде.

Требуется проанализировать необходимость учета взаимодействия внутривенно вводимых блок-сополимерных мицелл с белками и клетками, поскольку эти факторы способны влиять на распределение, стабильность и безопасность нанолекарств.

53. Необходимо определить пути метаболизма и выведения действующего вещества после введения блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, а также

всесторонне охарактеризовать их. Поскольку пути метаболизма и выведения компонентов мицелл важны для правильного и безопасного применения блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, отказ от их изучения должен быть обоснован. В отсутствие обоснования требуется подробное установление данных характеристик блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата.

54. При наличии теоретической вероятности того, что блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты могут вызывать лекарственные взаимодействия (например, модулируя такие мембранные переносчики, как р-гликопротеин), необходимо провести тщательную оценку лекарственных взаимодействий блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата.

3. Исследования доклинической фармакодинамики

55. Исследования доклинической фармакодинамики должны предусматривать подтверждение фармакодинамического ответа на в достаточной степени обоснованных *in vitro* (по возможности) и *in vivo* моделях. Оценка *in vivo* должна предусматривать соответствующий путь введения, обоснованные дозы и режим дозирования в зависимости от предлагаемого клинического применения. Необходимо проанализировать пригодность фармакологической модели с точки зрения фармакокинетики блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, а также фармакокинетику и фармакодинамику действующего вещества при его введении в чистом виде.

56. Химический состав и физико-химические свойства (включая размер и поверхностный заряд, а также скорость высвобождения действующего вещества) блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата влияют на его фармакодинамические свойства. К некоторым факторам, требующим учета при планировании исследований для установления механизма действия действующего вещества, относятся:

а) поведение действующего вещества (локализация *in vivo* и скорость высвобождения действующего вещества);

б) поведение мицелл (блок-сополимеров или других стабилизирующих компонентов) после введения и (или) проникновения в клетку с помощью эндоцитоза или других механизмов.

57. Фармакодинамический эффект мицелл необходимо оценивать, используя фармакодинамические модели *in vitro* и *in vivo*. Заявитель обязан подробным образом обосновать невозможность использования моделей для оценки фармакодинамических эффектов мицелл *in vitro* и *in vivo*.

4. Исследования фармакологической безопасности

58. Необходимо выполнить основной набор (батарей) исследований фармакологической безопасности в соответствии с требованиями Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденного Решением Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202, руководства по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, одобряемого Евразийской экономической комиссией, если это применимо для разрабатываемого блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата (например, блок-сополимерный мицеллярный лекарственный препарат, не относящийся к противоопухолевым лекарственным препаратам).

5. Токсикологические и токсикокинетические исследования

59. При доклинической оценке токсичности блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов необходимо провести соответствующие токсикологические исследования блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата с целью оценки как токсикологического профиля, так и зависимости "экспозиция – ответ".

60. Помимо концентрации в крови, плазме или сыворотке, концентрацию действующего вещества необходимо определять в ткани-мишени и органах, токсикологически значимых с позиций предлагаемого клинического применения блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов.

6. Дополнительные исследования

61. В зависимости от физико-химических и (или) фармакокинетических характеристик блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата и (или) блок-сополимера, используемого для его производства, может потребоваться оценка функций органов-мишеней.

62. Определенные блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты способны вызывать инфузионные реакции. В зависимости от характеристик блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата необходимо предусмотреть проведение исследований, направленных на изучение активации комплемента, гематотоксичности, антигенности и (или) иммунотоксичности.

V. Первое клиническое исследование блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов с участием человека

63. Блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты разрабатываются в том числе для изменения характера распределения действующего вещества в организме

человека. В связи с этим при планировании клинических исследований, впервые проводимых с участием человека, исходя из особенностей разрабатываемого блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, необходимо учитывать положения глав 5.3 и 5.4 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов и руководство по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях, одобряемое Евразийской экономической комиссией.

При планировании клинических исследований в обязательном порядке необходимо проанализировать доклинические фармакокинетические данные, и изучить в ходе клинических исследований следующие фармакокинетические данные специфичные для блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата (исходя из строения блок-сополимерной мицеллы, вида действующего вещества, предполагаемого клинического применения и пути введения блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата), полученные как для общего, так и для свободного действующего вещества в крови, плазме или сыворотке:

максимальная концентрация ($C_{\max}$);

период полувыведения ($t_{1/2}$);

площадь под фармакокинетической кривой (AUC).

64. Фармакокинетические данные должны быть получены с использованием временных точек и продолжительности отбора проб, позволяющих правильно количественно охарактеризовать временной профиль блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов по общему содержанию действующего вещества, свободному действующему веществу и метаболитам.

Необходимо взять достаточное число проб для полноценного описания профиля "плазменная концентрация – время". Для получения надежных сведений о процессе начального распределения действующего вещества целесообразно частое взятие проб в ранние временные точки. Режим взятия проб в целом должен также охватывать кривую "плазменная концентрация – время", достаточную для получения надежной оценки степени общей экспозиции.

65. Необходимо изучить распределение блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов в очаге-мишени и основных органах, в частности общее количество действующего вещества в очаге-мишени и основных органах, и их временные профили, полученные на нескольких временных точках в течение достаточного времени.

66. Начальную дозу в клинических исследованиях, впервые проводимых с участием человека, необходимо определять в соответствии с Руководством по доклиническим

исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов и руководствами государств – членов Евразийского экономического Союза, а также после тщательного анализа всех значимых данных доклинических исследований, включая критические показатели препарата, фармакологическую зависимость "доза – ответ", фармакокинетику и фармакологический (токсикологический) профиль.

67. Дозолимитирующую токсичность у человека можно определить с помощью исследований, которые применяются в отношении других лекарственных препаратов, за исключением реакций гиперчувствительности, поскольку эти реакции не всегда дозозависимы.

68. Необходимо идентифицировать потенциальные критичные показатели качества каждого блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата и использовать их для оценки постоянства свойств. Необходимо подтвердить постоянство показателей качества между блок-сополимерными мицеллярными лекарственными препаратами, использованными в доклинических исследованиях, и блок-сополимерными мицеллярными лекарственными препаратами, используемыми в клинических исследованиях, впервые проводимых с участием человека; аналитические методики необходимо разработать до начала клинических исследований, впервые проводимых с участием человека.

69. Если процесс производства блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата, который ранее использовался в доклинических исследованиях, изменяется до начала клинических исследований, впервые проводимых с участием человека, необходимо подтвердить сопоставимость прежнего и нового процесса производства блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата или иным образом обосновать ее.

70. Необходимы данные подтверждающие стабильность блок-сополимерного мицеллярного лекарственного препарата на протяжении клинических исследований, впервые проводимых с участием человека.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 15 сентября 2020 г. № 15

РУКОВОДСТВО

по оценке качества и исследованию биоэквивалентности лекарственных препаратов для парентерального введения, покрытых оболочкой из наночастиц, и лекарственных препаратов на основе коллоидного железа для внутривенного введения

I. Общая характеристика

лекарственных препаратов для парентерального введения, покрытых оболочкой из наночастиц

1. Поверхность лекарственных препаратов для парентерального введения, покрытых оболочкой из наночастиц (далее – нанопрепараты), создается искусственно и взаимодействует с биологической средой, свойства которой зависят от предполагаемого клинического применения и пути введения нанопрепарата в организм (например, с плазмой крови после внутривенного введения).

2. Большинство нанопрепаратов в качестве интегрального компонента структуры имеют нековалентно или ковалентно связанную оболочку. Такая оболочка, как правило, используется для минимизации агрегации и улучшения стабильности готовой лекарственной формы нанопрепарата (например, растворов солей железа для лечения анемии) или в некоторых случаях для минимизации клиренса нанопрепарата ретикулоэндотелиальной системой после внутривенного введения с целью увеличения времени циркуляции вещества в плазме и улучшения направленной доставки к специфическим клеточным мишеням (например, пегилирование в случае с пегилированными липосомами).

3. Оболочка нанопрепарата используется также для гемосовместимости и ограничения антигенности. Данные явления могут возникнуть в связи со специфическим физико-химическим составом нанопрепарата или из-за поверхностной адсорбции биомолекул из биологической среды, в которой они находятся (например, взаимодействие белков плазмы, в результате которого образуется белковая корона).

4. Наличие оболочки позволяет воздействовать на важнейшие свойства нанопрепаратов с точки зрения безопасности и эффективности. Физико-химическая природа оболочки, равномерность ее покрытия и стабильность (в части приверженности и склонности к деградации) будут регулировать фармакокинетику, биораспределение нанопрепарата и его внутриклеточный путь. Помимо этого, клинически наблюдаемые реакции на некоторые нанопрепараты, связанные с их инфузией (например, растворы железа и пегилированные липосомы), могут быть обусловлены физико-химическими свойствами материала оболочки нанопрепарата, специфическим биомолекулярным взаимодействием с нанопрепаратами (например, активация комплемента) и (или) клеточным взаимодействием. В некоторых случаях материал оболочки может вызывать новые биореакции, не отмечавшиеся в отношении материала оболочки или немодифицированной поверхности нанопрепарата в отдельности.

5. Продолжающиеся исследования быстро приводят к появлению более сложных модификаций поверхностей нанопрепаратов и некоторых продуктов наномедицины уже на стадии клинической разработки (например, липосомы, предназначенные для рецепторно-опосредованного наведения). В связи с этим использование лигандов (например, белков) для продвижения рецепторно-опосредованного наведения требует тщательного изучения химического механизма, используемого для их прикрепления.

Контроль лигандной ориентации важен, поскольку неоднородность будет влиять на фармакокинетику и биораспределение нанопрепарата. Кроме того, случайная ориентация может привести к новой модели биомолекулярной ассоциации с поверхностью нанопрепарата, что, в свою очередь, может повлиять на его безопасность.

6. При фармацевтической разработке нанопрепаратов необходимо тщательно изучить как ковалентно, так и нековалентно связанные оболочки с точки зрения их потенциального влияния на безопасность и эффективность нанопрепарата.

Согласно пункту 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, заявитель вправе обратиться в уполномоченные органы или экспертные организации государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) за научной и предрегистрационной консультацией в соответствии с законодательством государств-членов при разработке каждого конкретного вида нанопрепаратов.

7. Общие вопросы для рассмотрения в процессе разработки нанопрепаратов с ковалентно или нековалентно связанной оболочкой включают в себя:

а) влияние оболочки на стабильность готовой лекарственной формы нанопрепарата (например, липосомы с полимерным покрытием);

б) влияние оболочки на фармакокинетику и биораспределение действующего вещества нанопрепарата (например, липосомы с полимерным покрытием);

в) влияние оболочки (физико-химические характеристики) на биомолекулярное взаимодействие (включая опсонизацию) и клеточное взаимодействие в биологической среде предполагаемого применения;

г) возможность материала оболочки вызывать неспецифическую (как правило, зарядово-зависимые и гидрофобные взаимодействия) и (или) рецепторно-опосредованную клеточную направленную доставку (например, рецепторы полисахаридов (глюкозы)). Например, изменение в структуре клеток печени (клетки Купфера: соотношение гепатоцитов);

д) вероятность влияния оболочки на метаболический путь инкапсулированного активного вещества.

II. Представление информации о нанопрепарате в регистрационном досье

8. Изучение и описание показателей качества, данных доклинических и клинических исследований необходимы для корректной оценки безопасности, качества и эффективности нанопрепаратов. В целях выполнения оценки безопасности, качества и эффективности нанопрепарата в регистрационном досье должны быть представлены:

полное описание материала оболочки нанопрепарата (включая состав и контроль показателей качества оболочки). В случае если покрывающий агент (или при

добавлении специфического к определенным мишеням лиганда) включает в себя сложную молекулу (например, белки или антитела), для оценки их совместимости и воспроизводимости могут потребоваться дополнительные характеристики;

полная валидация этапов покрытия нанопрепарата оболочкой (включая описание химических веществ, отвечающих за прикрепление нековалентных оболочек или конъюгацию ковалентно связанного материала оболочки), а также определение физико-химических свойств поверхности нанопрепарата, к которой оболочка присоединяется или с которой ковалентно связывается;

оценка потенциального влияния неоднородности покрытия оболочки нанопрепарата на его безопасность и эффективность;

определение ориентации и конформационного статуса лиганда, участвующего в активном формировании остатков, специфичных для мишеней на поверхности нанопрепарата;

оценка стабильности оболочки нанопрепарата (устойчивость при хранении и в процессе применения) и ее способности к отделению и (или) разрушению (деградации). Преждевременное отделение материала оболочки и (или) ее разрушение (деградация) могут иметь важное значение для появления новых функциональных групп на поверхности нанопрепарата. Возможные последствия этого процесса с точки зрения эффективности и безопасности нанопрепарата должны быть изучены и проанализированы;

определение *in vitro* физико-химической стабильности оболочки нанопрепарата в отношении предполагаемого использования в условиях, соответствующих способу введения, фармакокинетики и биораспределению для целевого заболевания;

результаты анализа воздействия *in vivo* разных покрывающих материалов (покрытий поверхности нанопрепарата) на фармакокинетику и биораспределение.

Необходимо изучить биораспределение высвобождающегося материала из оболочки нанопрепарата и метаболитов этого материала.

Контроль и обеспечение качества нанопрепаратов не могут осуществляться только на основании набора технических показателей качества (спецификаций на выпуск) готового нанопрепарата. Требуется четко определенный и контролируемый производственный процесс, дополняемый соответствующей стратегией контроля (адекватный процесс контроля критических этапов производства, включая процесс покрытия оболочкой).

9. При разработке нанопрепарата необходимо тщательно проанализировать возможное влияние оболочки на эффективность и безопасность нанопрепарата. Данная информация имеет решающее значение при оценке исследований, которые планируются с целью:

а) подтверждения клинической эффективности и безопасности первого применения нанопрепарата в отношении человека;

б) изучения клинической эффективности и безопасности нанопрепарата на предрегистрационном или пострегистрационном этапе при внесении изменений в процесс его производства;

в) подтверждения сопоставимости (эквивалентности) нанопрепарата и разработанного воспроизведенного аналога референтного нанопрепарата.

III. Представление информации в регистрационном досье воспроизведенных лекарственных коллоидных нанопрепаратов железа для внутривенного введения

10. При сравнении воспроизведенных лекарственных коллоидных нанопрепаратов железа для внутривенного введения (далее – нанокolloидные препараты железа) определение характеристик качества не является достаточной гарантией сопоставимости (эквивалентности) 2 лекарственных средств (референтного и воспроизведенного), даже если их подобие было установлено на основании качественного анализа. Для доказательства сопоставимости (эквивалентности) воспроизведенных нанокolloидных препаратов железа используется подход, основанный на комплексной оценке данных исследований качества, доклинических исследований и исследований фармакокинетики с участием человека.

11. Нанокolloидные препараты железа, применяемые для лечения дефицита железа, состоят из многоядерного центра, содержащего атомы железа, преимущественно в виде железа (III) оксигидроксида, стабилизированного углеводным комплексом, что обуславливает их нанокolloидную структуру.

12. При парентеральном введении комплекс наножелеза попадает в клетки путем эндоцитоза (то есть через клетки ретикулоэндотелиальной системы). После внутривенного введения различных препаратов железа отмечалось, что они обнаруживаются в макрофагах печени или гепатоцитах.

13. Высвобождение железа зависит от размера и свойств поверхности коллоидного комплекса железа и матрицы. Кроме того, подверженность углеводов внутриклеточному распаду (высокая скорость распада) также может оказывать влияние на высвобождение железа. Транспорт (перенос) и (или) аккумуляция нанокolloидных препаратов железа в клетках любого типа могут создать риски для применения.

14. Сложность исчерпывающего установления характеристик и определения частиц комплекса железа только с помощью методов качественного анализа, а также неопределенный характер взаимосвязи качественных показателей с показателями *in vivo* фармакокинетики нанокolloидных препаратов железа требуют проведения дополнительных исследований. Сопоставление качества референтного и воспроизведенного нанокolloидных препаратов железа и подтверждение подобия концентраций железа в плазме (стандартное исследование биоэквивалентности) являются недостаточными для подтверждения сопоставимости (эквивалентности) путей метаболизма *in vivo* этих препаратов и их токсического и фармакологического

действия. В связи с этим в дополнение к клиническим данным по фармакокинетике требуются доклинические данные. Требуемый объем дополнительных доклинических и клинических данных зависит от того, насколько точно результаты физико-химических и доклинических исследований позволяют прогнозировать различия, которые могут повлиять на эффективность и безопасность лекарственного препарата. Дальнейшие клинические исследования могут потребоваться в случае, если результаты исследований качества, фармакокинетики с участием человека и доклинических исследований не содержат весомые доказательства подобия препаратов.

15. В настоящем разделе приведены указания по представлению сравнительных данных исследований качества, доклинических исследований и клинических исследований фармакокинетики, необходимых для регистрации воспроизведенных нанокolloидных препаратов железа, включая:

а) фармацевтические данные, необходимые для подтверждения сопоставимости (эквивалентности) воспроизведенного и референтного препаратов, содержащие одинаковые сравнительные данные о безопасности и эффективности;

б) выбор типов доклинических и клинических исследований, необходимых для подтверждения данных, доказывающих подобие препаратов.

16. Указанные в настоящем разделе принципы следует учитывать при установлении требований к данным, на основании которых вносятся изменения в производственный процесс и систему контроля существующих нанокolloидных препаратов железа.

1. Исследование качества

17. Расширенная оценка сопоставимости с референтным лекарственным препаратом необходима для подтверждения высокой степени подобия профиля качества воспроизведенного и референтного нанокolloидных препаратов железа. Такая оценка включает в себя всесторонний непосредственный анализ воспроизведенного и референтного нанокolloидных препаратов железа с использованием чувствительных методов для определения не только подобных свойств, но и потенциальных различий в характеристиках качества.

18. Потенциальное влияние каких-либо различий в характеристиках качества на безопасность и эффективность воспроизведенного нанокolloидного препарата железа должно быть надлежащим образом установлено. Если такие существенные различия в характеристиках качества подтверждаются, нанокolloидный препарат железа не следует рассматривать как воспроизведенный и предпочтительным является его регистрация в качестве референтного лекарственного препарата. С целью устранения установленных различий заявитель может внести в производственный процесс изменения, которые позволят зарегистрировать нанокolloидный препарат железа в качестве воспроизведенного лекарственного препарата.

19. Установление химических и физических характеристик является важным инструментом для подтверждения сопоставимости воспроизведенного нанокolloидного препарата железа с референтным нанокolloидным препаратом железа. Необходимо гарантировать постоянное качество комплексных препаратов железа за счет четкого определения и контроля производственного процесса и всестороннего описания свойств лекарственного препарата. Результаты могут отличаться в зависимости от используемых методов, и по возможности следует использовать 2 и более дополняющих друг друга аналитических метода для подтверждения сопоставимости и гарантирования постоянства характеристик.

20. Характеристики качества нанокolloидных препаратов железа, которые могут оказывать существенное влияние на эффективность и безопасность препарата, включают в себя:

а) стабильность железо-углеводного комплекса (фракция лабильного железа, высвобождаемая в момент введения препарата, а также краткосрочная стабильность в плазме), поскольку лабильное железо оказывает прямой токсический эффект и может влиять на фармакокинетику и распределение препарата в организме;

б) физико-химические свойства углеводной матрицы, связанные с:

вероятностью возникновения анафилактических (псевдоанафилактических) реакций ;

влиянием на фармакокинетику и распределение в организме;

образованием специфических продуктов распада углеводной оболочки;

в) физико-химические свойства железа и железо-углеводного комплекса, включая размер железосодержащего ядра, размер железо-углеводного комплекса и его распределение по размеру.

Установление характеристик качества воспроизведенного нанокolloидного препарата железа

21. Корректное определение параметров, описывающих релевантные физико-химические свойства нанокolloидного препарата железа, является исключительно важным для гарантии его качества.

22. При составлении регистрационного досье на любой тип нанокolloидных препаратов железа необходимо представить сведения о следующих параметрах:

а) стандарт качества для углеводов, используемых в производстве фармацевтических субстанций и готовых препаратов (описание, источник установления характеристик, производство, количественный анализ, состав примесей и характеристики стабильности);

б) строение и состав углеводной матрицы;

в) спектроскопические свойства (например, ПМР на ядрах ^1H , ЯМР на ядрах ^{13}C , ИК-спектроскопия, оптическая спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгенодифракционный анализ);

г) определение и контроль ключевых промежуточных продуктов в производственном процессе;

д) размер железосодержащего ядра;

е) объем лабильного железа, высвобождаемый из препарата при введении;

ж) полиморфные формы железа, составляющего ядро;

з) примеси (например, соотношение двухвалентного и трехвалентного железа);

и) морфология (например, микроскопический анализ поверхности препарата);

к) соотношение связанных углеводов и железа;

л) размер частиц, распределение по размеру, заряд и свойства поверхности железо-углеводных комплексов;

м) путь распада железо-углеводного комплекса;

н) разработанный надежный и дискриминативный метод для определения кинетики распада нанокolloидных препаратов железа (в случае, если это обосновано). Следует принимать во внимание, что изучение деградации нанокolloидных препаратов железа в кислой среде не является надежным и дискриминативным методом;

о) стабильность препарата при хранении;

п) стабильность препарата при применении (включая препарат, восстановленный при помощи рекомендуемых для применения растворителей) с учетом указаний по применению, изложенных в общей характеристике референтного препарата (например, определенная концентрация).

23. От качества и чистоты исходного материала (углеводов) в большой степени зависит качество готового нанокolloидного препарата железа, следовательно, важно осуществлять надлежащее описание характеристик и спецификаций исходного материала. В некоторых случаях исходный материал углеводов в дальнейшем модифицируется. Зачастую углеводы активируются для инициирования их связывания. Обработка при высоких температурах или даже стерилизация паром готового препарата (по возможности) могут повлиять на состав углеводной матрицы. Необходимо контролировать различные типы углеводов и их содержание в исходном материале. Исходные материалы, предусмотренные Фармакопеей Евразийского экономического союза или фармакопеей государств-членов, должны соответствовать по показателям качества фармакопейным требованиям. При этом для подтверждения соответствия референтного лекарственного средства требуются более детальные спецификации в отношении отдельных параметров. При использовании компонентов из разных источников потребуется установление дополнительных характеристик и проведение исследования сопоставимости.

24. Должен быть утвержден список необходимых плановых испытаний нанокolloидных препаратов железа с учетом соответствующих статей Фармакопеи Евразийского экономического союза, а при отсутствии в ней – соответствующих статей фармакопей государств-членов. Данный список должен быть составлен на основании параметров, используемых для установления характеристик лекарственной формы, как описано выше. Необходимо разработать аналитические методы для установления характеристик и проведения контрольных испытаний для гарантии целостности и стабильности комплексов железа в процессе аналитических исследований (например, отсутствия изменений размеров комплекса при разбавлении).

25. Для обеспечения безопасности нанокolloидных препаратов железа и исключения рисков, связанных с лабильным железом, важным этапом является разработка методов определения лабильного железа *in vitro* для подтверждения подобия препаратов, гарантии однородности выпускаемых серий и определения влияния вносимых изменений на производственные процессы.

26. Измерение содержания лабильного железа может осуществляться разными методами, но индикаторными в отношении лабильного железа являются следующие методы:

а) исследования кинетики восстановления железа (III) при деструкции нанокolloидного препарата железа под действием кислоты с УФ-детектированием. Такие исследования также включаются в спецификацию на нанокolloидные препараты железа. Допустимые пределы (как нижний, так и верхний) должны устанавливаться на основании характеристик серий, в которых установлено высвобождение необходимого объема лабильного железа в испытаниях *in vitro*;

б) исследования передачи лабильного железа *in vitro*, направленные на измерение прямой передачи лабильного железа от лекарственного препарата трансферрину *in vitro* и проводимые путем добавления нанокolloидного препарата железа в раствор трансферрина или в сыворотку крови (человека или животного). Данные исследования могут использоваться для подтверждения сопоставимости воспроизведенного препарата с референтным нанокolloидным препаратом железа. Данные об исследовании передачи лабильного железа *in vitro* должны быть включены в спецификацию лекарственного препарата изначально. До накопления производственного опыта интервалы между повторными исследованиями должны быть сокращены.

Установление фармацевтической сопоставимости между воспроизведенным и референтным нанокolloидными препаратами железа

27. Состав разработанного воспроизведенного нанокolloидного препарата железа по качественным и количественным характеристикам должен быть идентичен или практически идентичен составу референтного нанокolloидного препарата железа.

28. Для осуществления всестороннего анализа и составления показательного профиля качества следует использовать несколько различных серий референтного лекарственного средства.

29. Для установления целевого профиля качества необходимо также учитывать дату производства отдельных серий референтного лекарственного средства.

30. Необходимо описать химический состав углеводов и сравнить его с составом референтного нанокolloидного препарата железа в рамках оценки химического подобия препаратов. Любые различия в составе углеводной матрицы могут привести к повышению требований к данным с целью подтверждения подобия воспроизведенного и референтного нанокolloидных препаратов железа, а также могут привести к возникновению серьезных замечаний со стороны уполномоченного органа государства-члена при рассмотрении подобия химического состава.

31. Как правило, заявитель не имеет доступа к сведениям о процессе производства референтного нанокolloидного препарата железа. Следовательно, необходимо провести всесторонние исследования с помощью самых современных методов установления характеристик параллельно для обоих препаратов с целью предоставления полной гарантии того, что их характеристики сопоставимы. Такие исследования должны включать в себя все испытания, необходимые для адекватного описания воспроизведенного и референтного нанокolloидных препаратов железа. Следует рассмотреть пригодность отобранных испытаний для установления эквивалентности действия лекарственного препарата *in vivo*. Любые различия между препаратами, установленные в процессе исследований сопоставимости, должны быть рассмотрены, детально проанализированы и обоснованы в рамках их потенциального влияния на безопасность (эффективность).

32. Для обеспечения производства препарата надлежащего качества на постоянной основе требуется четко определенный производственный процесс с надлежащим контролем. Критические параметры производственного процесса должны определяться на основании подходящей стратегии контроля.

33. Некоторые критические характеристики, связанные с показателями *in vivo*, невозможно точно оценить с использованием только 1 критерия (например, размер частиц, форма, площадь поверхности и ее свойства). В таком случае по возможности предпочтительно использовать 2 и более дополняющих аналитических метода, основанных на разных принципах, с целью подтверждения большей сопоставимости 2 препаратов.

34. Помимо исследований для установления характеристик в нормальных условиях, необходимо также проводить ускоренные испытания стабильности нанокolloидных препаратов железа с целью сравнения их физической и химической деградации.

35. Все серии референтного препарата, участвующие в исследованиях для установления характеристик, должны быть проанализированы до истечения срока

годности и до проведения анализа должны храниться при соблюдении рекомендуемых условий.

36. Любые отличия от референтного нанокolloидного препарата железа, установленные в ходе исследований сопоставимости, должны быть изучены и детально проанализированы. Для принятия решения о необходимости дальнейших исследований, требуемых для подтверждения того, что разработанный воспроизведенный и референтный нанокolloидные препараты железа оказывают подобное терапевтическое действие, следует руководствоваться принципами, изложенными в главах 9.1 и 9.2 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

37. Подход к определению влияния любых изменений зависит от конкретного производственного процесса, от нанокolloидного препарата железа, от опытности и компетентности производителя и собранных данных о разработке. Необходимо проводить сравнительные исследования при внесении изменений в производственный процесс на этапе разработки, а также после получения регистрационного удостоверения лекарственного препарата (например, для увеличения объемов производства). Сравнительные исследования разработанного воспроизведенного и референтного нанокolloидных препаратов железа также должны проводиться в случае изменения места производства воспроизведенного нанокolloидного препарата железа.

2. Доклинические исследования нанокolloидных препаратов железа

Аналитические методы

38. Для сравнения воспроизведенного нанокolloидного препарата железа с референтным препаратом требуются разработка и валидация аналитических методов количественного определения аналитов в крови (плазме) и в тканях. Следует подробно изучить влияние всех процедур обработки образцов в процессе разработки аналитических методов количественного определения аналитов в крови (плазме) и в тканях с применением методологии для подтверждения пригодности и интерпретируемости всех результатов биоанализа.

39. Должны быть приведены нижние пороги количественного определения и степени извлечения для плазмы, тканей и при необходимости для отдельных исследуемых тканей по форме, приведенной в таблице.

Таблица

Депозиты, задействованные в распределении нанокolloидных препаратов железа для лечения дефицита железа

Вид депо (примерный перечень)	Предел количественного определения	Степень извлечения

1. Плазма (или сыворотка) и эритроциты		
2. Макрофаги РЭС		
селезенка		
печень (клетки Купфера)		
3. Фармакологические ткани-мишени		
костный мозг		
4. Токсикологические ткани-мишени		
почки		
печень (гепатоциты)		
легкие		
сердце		

Исследования биораспределения нанокolloидных препаратов железа

40. Доклинические исследования планируются с целью подтверждения сопоставимости воспроизведенного и референтного нанокolloидных препаратов железа. Исследования должны проводиться в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81, если не обосновано иное (например, необходимость использования специализированных тест-систем).

41. Доклинические исследования воспроизведенного и референтного нанокolloидных препаратов железа проводятся после детального установления их характеристик. Воспроизведенный нанокolloидный препарат железа должен быть изготовлен в ходе полномасштабного (промышленного) процесса и предпочтительно взят из той же серии, которая будет использована в клинических исследованиях.

42. Считается, что при парентеральном введении наночастицы железа распознаются ретикулоэндотелиальной системой (печень, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг, легкие и т. д.) и подвергаются фагоцитозу макрофагами, но также могут перерабатываться эндотелиальными или эпителиальными клетками (например, гепатоцитами) путем эндоцитоза. Интернализация железа может проходить разными путями в зависимости от свойств поверхности наночастиц и адсорбции белков (формирование белковой короны). Следовательно, фагоцитоз, вызываемый явлениями, подобными опсонизации, будет проходить разными путями и с разной скоростью, что с большой долей вероятности приведет к существенной межвидовой вариабельности.

43. Некоторые аспекты фармакокинетики нанокolloидных препаратов железа у человека могут быть смоделированы на основании животных и клеточных моделей. При этом исследования биораспределения в подходящей животной модели имеют принципиальное значение для оценки распределения, метаболизма и выведения данных наночастиц и продуктов их распада *in vivo* или растворения. Особое внимание следует

уделить распределению, аккумуляции и удерживанию по меньшей мере в трех депо: плазме, ретикулоэндотелиальной системе и тканях (органах) – мишенях. В ходе данных исследований должны быть получены критически важные доказательства сопоставимости распределения, метаболизма и выведения *in vivo* нанокolloидных препаратов железа, поскольку невозможно полностью изучить распределение препарата в организме человека исходя только из данных о крови (плазме).

44. Анализ распределения у грызунов следует начинать с исследований с подбором дозы для установления величин доз, которые могут быть измерены с необходимой правильностью (для определения чувствительности метода), или для определения стратегии выбора наиболее подходящих моментов времени отбора проб для отражения поступления и выведения железа через соответствующую ткань. Подходящие моменты времени должны быть детально проанализированы и подобраны таким образом, чтобы полностью описывать профиль "концентрация – время" для всех исследуемых тканей. Сведения о биораспределении референтного нанокolloидного препарата железа, полученные ранее, также можно использовать в процессе планирования исследования. Ранние моменты времени отбора пробы (например, ранее чем через 24 часа) также должны быть включены в исследование для подтверждения сопоставимости в отношении клиренса ретикулоэндотелиальной системой на ранних стадиях.

45. Основное исследование распределения у одного или обоих полов с 1 дозой или 2 дозами и однократным введением может быть достаточным.

46. При выборе органов и тканей-мишеней для измерения содержания аналитов следует рассматривать как минимум органы, идентифицированные по модели распределения референтного препарата и воспроизведенного нанокolloидного препарата железа, по трем депо, указанным в таблице. Для депо ретикулоэндотелиальной системы предпочтительным органом для измерения концентраций железа является селезенка. Прочие методы измерения распределения (например, технологии визуализации) также допустимы, если доказана их эффективность.

47. Поскольку покрытые оболочкой наночастицы подвергаются распаду постепенно, измерение общей концентрации железа не отразит физиологический уровень железа или степень окисления. Однако зависящее от времени высвобождение железа, хранящегося в определенном депо, отражает процесс деградации препарата и его биологическое значение. Следовательно, измерение зависящего от времени общего содержания железа в различных тканях может оказаться достаточным для установления профиля деградации наночастицы.

48. Распределение воспроизведенного нанокolloидного препарата железа по отдельным депо должно быть установлено, помимо уровня тканей или органов, также

на клеточном уровне. Очевидно, что важным этапом является установление модели клеточного распределения железа (то есть установление места распределения препарата в печени: клетки Купфера или гепатоциты).

49. Для измерения концентрации железа в тканях применяется, например, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС), атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-АЭС) или фотометрия. Помимо этого, в качестве дополнительного метода используется гистологическое определение железа в тканях. В любом случае можно применять менее чувствительный метод, поскольку увеличение концентрации железа при внутривенном введении, как правило, и так довольно существенно. Предпочтительно предоставлять данные о количестве вещества на 1 грамм ткани, а также о процентном содержании вещества в дозе (с определением массового баланса).

50. Рекомендуется разработка дополнительных и более точных методов анализа процесса распада наночастиц. Например, системы клеточных и тканевых культур могут использоваться для изучения механизма поглощения наночастиц и продуктов их деградации или растворения ретикулоэндотелиальной системой, макрофагами или гепатоцитами (клетками Купфера).

51. При подтверждении подобия нанокolloидных препаратов железа в связи с отсутствием опыта оценки результатов сравнительных доклинических исследований биораспределения и опыта применения статистических методов анализа необходимо, чтобы данные, получаемые в результате сравнительных доклинических исследований, носили комплексный характер (данные длительного наблюдения за множеством конечных показателей различных камер). Тем не менее рекомендуется стремиться к применению количественных статистических методов, разработанных для подтверждения эквивалентности. Кроме того, спонсору исследований следует четко определить и обосновать критерии сопоставимости распределения и клиренса для сравнения с референтным нанокolloидным препаратом железа до начала исследований. Клинические проявления любого из установленных различий в распределении нанокolloидного препарата железа в тканях между воспроизведенным и референтным нанокolloидными препаратами железа должны детально обсуждаться в регистрационном досье (модуль 2.4).

52. Данные, полученные в ходе исследования биораспределения, могут быть проанализированы бескамерным методом с учетом выборочного (с разрушением образца) отбора пробы для получения общих параметров $C_{\max}$ (максимального количества), $t_{\max}$ (момента максимальной концентрации или количества) и AUC (площади под кривой зависимости концентрации от времени). Моделирование с применением физиологически обоснованной фармакокинетической модели или эмпирических моделей также может использоваться для дополнения бескамерного

анализа данных концентрации (или количества) вещества в жидкости (ткани). Общие параметры ($C_{\max}$, $t_{\max}$, AUC) должны быть получены на основании обоих типов анализа: с использованием модели и бескамерного метода.

Исследования токсичности обладают недостаточной чувствительностью для установления различий между воспроизведенным и референтным нанокolloидными препаратами железа. По этой причине они не подходят для этой цели и ведут к нерациональному использованию лабораторных животных. В случае наличия специфических опасений насчет безопасности нанокolloидных препаратов железа для их проработки может быть достаточно указания соответствующих конечных точек безопасности, включенных в дизайн исследования биораспределения.

3. Клинические исследования нанокolloидных препаратов железа

Исследования фармакокинетики нанокolloидных препаратов железа

53. Фармакокинетику нанокolloидных препаратов железа всегда необходимо сравнивать с фармакокинетикой референтного препарата. Для этого рекомендуется проводить параллельное или перекрестное исследование с однократным введением препаратов. Основными переменными в данном исследовании являются $AUC_{(0-t)}$ и $C_{\max}$ общего и трансферрин-связанного железа. Поправка на фон рекомендуется для снижения межиндивидуальной вариабельности. Кроме того, могут быть включены прочие значимые конечные точки. Разработка и валидация аналитических методов должны быть направлены на подтверждение отсутствия влияния со стороны процедур пробоподготовки и должны обеспечивать применение методологий верификации соответствия и интерпретируемости всех биоаналитических результатов.

54. Если используется репликативный дизайн, допустимые диапазоны $C_{\max}$ могут быть расширены согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85. В иных случаях 90 %-ный доверительный интервал должен находиться в диапазоне 80,00 – 125,00 %. Период отбора образцов должен быть достаточно долгим, чтобы подтвердить, что концентрация железа снижается до исходного уровня. Анализ результатов исследования должен проводиться совместно с анализом результатов испытаний по контролю качества *in vitro*.

Исследования эффективности и безопасности нанокolloидных препаратов железа

55. При условии, что совокупность полученных данных (сравнение качества, доклинических данных и данных исследований фармакокинетики с участием человека) подтверждает подобие, дальнейшее исследование терапевтической эквивалентности

для подтверждения сравнимой эффективности и безопасности, как правило, не требуется.

56. Различия между референтным и воспроизведенным нанокolloидными препаратами железа, которые могут повлиять на эффективность и безопасность воспроизведенного нанокolloидного препарата железа, являются основанием для отказа уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена в регистрации такого лекарственного препарата.

57. При наличии существенных различий в результатах исследований качества, доклинических исследований и исследований фармакокинетики с участием человека, позволяющих установить отсутствие подобия между референтным и воспроизведенным нанокolloидными препаратами железа, данные, полученные в ходе дальнейших исследований терапевтической эквивалентности, не могут считаться основанием для одобрения уполномоченным органом государства-члена регистрации такого воспроизведенного нанокolloидного препарата железа.

58. При наличии в результатах проведенных исследований незначительных различий между 2 нанокolloидными препаратами железа проведение исследования терапевтической эквивалентности может оказаться необходимым для решения вопроса о влиянии этих различий на эффективность и безопасность препарата.

59. При выборе клинического исследования для подтверждения различий заявитель может обратиться за научной консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

60. Клинические исследования должны проводиться в течение по меньшей мере 3 месяцев с участием группы пациентов с анемией схожей этиологии (например, пациенты с хронической почечной недостаточностью). В качестве конечных точек клинического исследования должна быть включена оценка:

- а) ферритина;
- б) насыщения железом трансферрина;
- в) гемоглобина;
- г) суммарной дозы железа, полученной в ходе исследования;
- д) суммарной дозы эритропоэтина, полученной в ходе исследования.

61. Конечные точки безопасности в таком исследовании должны включать в себя оценку безопасности при кратковременном применении, изучение наиболее часто встречающихся нежелательных явлений, а также маркеров, которые могут указывать на наличие нежелательных явлений в профиле безопасности:

- а) частота псевдоанафилактических реакций;
- б) не связанное с трансферрином (свободное) железо;
- в) общая частота нежелательных явлений;
- г) маркеры оксидативного стресса и активность свободных радикалов.

Фармаконадзор и план управления рисками для нанокolloидных препаратов железа

62. Основные проблемы безопасности нанокolloидных препаратов железа связаны с такими нежелательными реакциями, как реакции гиперчувствительности (анафилактические, анафилактоидные), а также с передозировкой железом, ведущей к поражению органов.

63. Частота реакций гиперчувствительности в ходе кратковременного исследования фармакокинетики не отражает истинную частоту данных реакций в ходе пострегистрационных исследований. Особое значение для безопасности имеют реакции гиперчувствительности после внутривенного введения нанокolloидных препаратов железа. В связи с этим дополнительные меры по минимизации рисков должны быть включены в план управления рисками для всех нанокolloидных препаратов железа, включая представление ежегодных сводных отчетов о безопасности

64. Риск передозировки железом, ведущей к поражению органов, присущ всем нанокolloидным препаратам железа. Риск передозировки железом может быть значительно снижен за счет четкого соблюдения показаний (противопоказаний) к применению и недопущения применения нанокolloидных препаратов железа не по назначению или по ошибочному назначению.

65. План управления рисками для нанокolloидного препарата железа, разработанного на основании референтного лекарственного препарата, должен, как правило, совпадать с планом для референтного препарата в отношении важных идентифицированных и потенциальных рисков и недостающих сведений.