ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԵՆ

Եվրասիական տնտեսական  
 հանձնաժողովի խորհրդի 20 թվականի   
թիվ որոշմամբ

ԿԱՆՈՆՆԵՐ

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման

I. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն կանոններով սահմանվում են կենսահամարժեքության հետազոտությունների բովանդակային պլանի մշակմանը (հետազոտությունների ընդհանուր պլանի, հետազոտությունների սուբյեկտների խմբերի ընտրությունից եւ ձեւավորումից կախված հետազոտության անցկացման միջոցների նկարագրության, տվյալների քողարկման), կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացմանը եւ դրանց արդյունքների վերլուծությանը ներկայացվող պահանջները, ինչպես նաեւ in vivo հետազոտությունները in vitro հետազոտություններով փոխարինելու հիմքերը:

Կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման նպատակն է ապացուցել վերարտադրված (հիբրիդային) դեղապատրաստուկի՝ ըստ որակի համարժեքությունը համեմատման դեղապատրաստուկին, որպեսզի արտածվի համեմատման դեղապատրաստուկի նկատմամբ անցկացված նախակլինիկական փորձարկումների եւ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները վերարտադրված (հիբրիդային) դեղապատրաստուկի վրա: Կենսահամարժեքության հետազոտության անցկացումը պահանջվում է գրանցված դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում փոփոխություններ կատարելիս (մասնավորապես՝ օժանդակ նյութերի կազմի, արտադրության տեխնոլոգիայի, արտադրության վայրի փոփոխման, արդյունաբերական սերիայի խոշորացման կամ ապախոշորացման դեպքում եւ այլն), նախագրանցումային փուլում՝ դեղապատրաստուկի կազմը, արտադրության տեխնոլոգիան էականորեն փոփոխելիս (եթե հիմնական նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններն անցկացվել են անփոփոխ դեղապատրաստուկի հետ եւ անհրաժեշտ է արտածել անվտանգության ու արդյունավետության վերաբերյալ ստացված տվյալները փոփոխված դեղապատրաստուկի վրա), կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղաձեւի հետ արագ ձերբազատմամբ դեղաձեւը փոփոխելիս, համակցված դեղապատրաստուկները մշակելու եւ այլ դեպքերում:

2. Միեւնույն քանակությամբ ազդող նյութ պարունակող երկու դեղապատրաստուկները համարվում են կենսահամարժեք, եթե դեղագործական առումով դրանք համարժեք կամ այլընտրանքային են եւ դրանց կենսամատչելիությունը (արագության եւ աստիճանի տեսակետից) միատեսակ մոլյար դեղաչափով օգտագործելուց հետո տեղավորվում է նախապես սահմանված թույլատրելի սահմաններում: Նշված սահմանները որոշվում են այն դեղաձեւի կենսադեղագործական հատկությունների համատեղելիությունն ապահովելու համար, որով թողարկվում են in vivo դեղապատրաստուկները (այսինքն՝ դրանց համադրելիությունն ըստ արդյունավետության ու անվտանգության):

3. Աբսորբման արագությունը եւ աստիճանը որոշելու համար կենսահամարժեքության հետազոտություններում հիմնականում օգտագործվում է «կոնցենտրացիա-ժամանակ» կորը: Հետեւյալ ֆարմակոկինետիկ պարամետրերը եւ դրանց թույլատրելի շեղումների նախապես նշանակված սահմանները հնարավորություն են տալիս դատել համեմատվող դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության մասին՝ դրանց համեմատական կենսամատչելիությունը գնահատելու միջոցով՝

մակերեսը «կոնցենտրացիա-ժամանակ» կորի տակ (AUC), որն արտացոլում է էքսպոզիցիայի մեծությունը.

արյան, պլազմայի կամ շիճուկի մեջ նյութի առավելագույն կոնցենտրացիա (Сmax) (այսուհետ նաեւ՝ պլազմա, կենսահեղուկ).

կենսանյութում առավելագույն կոնցենտրացիային հասնելու ժամանակը (tmax)**:**

Ընդ որում՝ Сmax-ը եւ tmax -ն այն պարամետրերն են, որոնց վրա ազդեցություն է գործում դեղաձեւից ազդող նյութի աբսորբման արագությունը:

4. Սույն կանոնները տարածվում են ներքին ընդունման՝ ազդող նյութի արագ ձերբազատմամբ կարծր դեղաձեւերի տեսքով դեղապատրաստուկների վրա, պարունակում են ընդհանուր պահանջներին համապատասխան թիվ 1 հավելվածի համաձայն՝ այդ՝ արագ ձերբազատմամբ դեղաձեւերի տարատեսակների համեմատական կենսամատչելիության, ինչպես նաեւ այլ դեղաձեւերի ուսումնասիրության միջոցով՝ կենսահամարժեքության հետազոտությունների ծրագրավորմանն ու անցկացմանը ներկայացվող պահանջներ:

Բովանդակային պլանի մշակումը եւ հետազոտությունների անցկացումը, նման դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հաստատման համար համեմատական կենսամատչելիության տվյալների վերլուծությունն անցկացվում են սույն կանոնների III-րդ բաժնի պահանջներին համապատասխան: Եթե կենսամատչելիության հետազոտությունների օգնությամբ անհնար է հաստատել կենսահամարժեքությունը, ապա պահանջներին համապատասխան՝ թիվ 2 եւ 3 հավելվածների համաձայն անցկացվում են ֆարմակոդինամիկ կամ կլինիկական հետազոտություններ:

5. Սույն կանոններում սահմանվում են չափանիշներ, որոնց համապատասխան կենսամատչելիության in vivo հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում (լրացուցիչ դոզավորումների համար՝ սույն կանոնների III-րդ բաժնի 7-րդ ենթաբաժնին համապատասխան, դեղաձեւերի առանձին տեսակների համար՝ թիվ 1 հավելվածին համապատասխան, կենսադեղագործական համակարգի դասակարգման վրա հիմնված՝ բիովեյվեր ընթացակարգի համար՝ թիվ 4 հավելվածին համապատասխան):

6. Կարգավորվող ձերբազատմամբ, անդրմաշկային եւ ինհալացիոն, ինչպես նաեւ տեղային կիրառման ու լիպոսոմալ դեղաձեւերով թողարկվող դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հաստատման դեպքում հետազոտությունները հարկավոր է անցկացնել Եվրասիական տնտեսական միության (այսուհետ՝ Միություն) իրավունքի մաս կազմող ակտերին համապատասխան:

7. Սույն կանոնների կիրառման ոլորտը սահմանափակված է քիմիական միացությունների համեմատությամբ: Կենսաբանական դեղապատրաստուկները համեմատման դեղապատրաստուկների հետ համեմատելու կարգը սահմանված է Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի (այսուհետ՝ Հանձնաժողով) կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում կենսաբանական դեղապատրաստուկների հետազոտությունների անցկացման կանոններում: Կենսահամարժեքության հաստատումը կարող է անցկացվել բուսական դեղապատրաստուկների նկատմամբ, սակայն սույն կանոններում շարադրված հիմնական պահանջները կիրառելի չեն այն բուսական դեղապատրաստուկների նկատմամբ, որոնց ազդող նյութերը լիովին բնութագրված չեն:

8. Սույն կանոններն օգտագործվում են դեղապատրաստուկների գրանցման վերաբերյալ հայտերը Միության շրջանակներում ներկայացնելու ժամանակ:

9. Կենսահամարժեքության հետազոտման մեջ օգտագործվող՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկները պետք է արտադրվեն Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության արտադրական պատշաճ գործունեության կանոնների պահանջներին համապատասխան՝ գրանցման դոսյեում համապատասխան փաստաթղթային հաստատման ներկայացմամբ:

Միության սահմաններից դուրս անցկացված կենսահամարժեքության հետազոտությունները պետք է համապատասխանեն սույն կանոններին եւ դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում Միության իրավունքի մաս կազմող մյուս ակտերին:

10. Սույն կանոններով չկարգավորվող հարցերով հայտատուներն իրավունք ունեն խորհրդատվության համար դիմել Հանձնաժողովին կից դեղամիջոցների հարցերով Փորձագիտական կոմիտե (այսուհետ՝ Հանձնաժողովին կից Փորձագիտական կոմիտե):

II. Սահմանումները

11. Սույն կանոնների նպատակներով օգտագործվող հասկացություններն ունեն հետեւյալ իմաստը՝

«բիովեյվեր» (biowaiver)՝ առանց in vivo հետազոտության անցկացման դեղապատրաստուկի կենսահամարժեքության գնահատման ընթացակարգ.

«կենսաբանական մատչելիություն», «կենսամատչելիություն» (bioavailability)՝ արագություն եւ աստիճան, որով ազդող նյութը կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասը աբսորբվում է դեղապատրաստուկից եւ իր ազդեցության տեղում դառնում է մատչելի: Կենսամատչելիությունը սահմանում են որպես բացարձակ կամ հարաբերական ցուցանիշ:

Որոշակի դեղաձեւով ազդող նյութի բացարձակ կենսամատչելիությունը (ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասը) որոշում են այդ ազդող նյութի (ազդող նյութի ակտիվ մասի)՝ այն ներանոթային եղանակով ներմուծելիս, կենսամատչելիության հետ համեմատելու միջոցով, վերջինը համարժեք է 100 տոկոսի (օրինակ՝ ներքին ընդունման լուծույթը ներերակային ներմուծման լուծույթի համեմատությամբ):

Որոշակի դեղաձեւով ազդող նյութի հարաբերական կենսահամարժեքությունը (ազդող նյութի մոլեկուլիի ակտիվ մասի) որոշում են նույն կամ այլ (սակայն ոչ ներերակային) եղանակով (օրինակ՝ դեղահաբերը ներքին ընդունման լուծույթի համեմատությամբ) ներմուծված՝ այլ դեղաձեւի կենսամատչելիության հետ համեմատելու միջոցով:

Դեղապատրաստուկների մեծամասնության կենսահամարժեքության եւ կենսամատչելիության հետազոտությունների անցկացման հիմքը համեմատական կենսամատչելիության սահմանումն է:

Արյան հոսքում ներծծում չենթադրող դեղապատրաստուկների կենսամատչելիությունը թույլատրվում է գնահատել այն պարամետրերի օգնությամբ, որոնք կարող են արտացոլել ազդող նյութի կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասի՝ իր ազդեցության տեղում մատչելիության արագությունն ու աստիճանը.

«կենսաբանական համարժեքություն», «կենսահամարժեքություն» (bioequivalence)՝ այն արագության եւ աստիճանի էական տարբերությունների բացակայություն, որոնցով դեղագործական համարժեքների կամ դեղագործական այլընտրանքների ազդող նյութը կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասը պատշաճ բովանդակային պլանով հետազոտություններում նույնական պայմաններում միեւնույն մոլյար դեղաչափով ներմուծելիս՝ իր ազդեցության տեղում դառնում է մատչելի: Արագության մեջ միտումնավոր տարբերությունների առկայության դեպքում (օրինակ՝ կարգավորվող ձերբազատմամբ որոշ դեղաձեւեր), որոշակի դեղագործական համարժեքները եւ դեղագործական այլընտրանքները կարող են ճանաչվել կենսահամարժեք, եթե բացակայում են յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի ազդող նյութը կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասն իր ազդեցության տեղում մատչելի դարձնող աստիճանի մեջ էական տարբերությունները: Կանոնը կիրառելի է միայն այն արագության մեջ տարբերության առկայության դեպքում, որի հետ ազդող նյութը կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասը մատչելի է դառնում իր ազդեցության տեղում, ծրագրված եւ արտացոլված են դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում, աննշան են՝ օրգանիզմում երկարատեւ կիրառելիս ազդող նյութի կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասի արդյունավետ կոնցենտրացիային հասնելու համար եւ բժշկական տեսակետից աննշան են ճանաչվել դեղապատրաստուկի համար:

Կենսահամարժեքության ուսումնասիրությունը կարող է իրականացվել ինչպես in vivo (ֆարմակոկինետիկ, ֆարմակոդինամիկ, կլինիկական հետազոտություններ), այնպես էլ՝ in vitro (օրինակ՝ լուծելիության համեմատական կինետիկայի հետազոտություն).

«կենսադեղագործական դասակարգման համակարգ» (biopharmaceutics classification system, BCS,ԿԴՀ)՝ գիտական մոտեցում է, որը թույլ է տալիս բաժանել դեղապատրաստուկների ազդող նյութերը ըստ դրանց ջրում լուծելիության եւ աղիքային թափանցելիության աստիճանի: Դեղապատրաստուկի համար լուծելիության կինետիկայի թեստի հետ մեկտեղ ԿԴՀ-ն հաշվի է առնում այն 3 հիմնական գործոնները, որոնք ազդում են ներքին ընդունման արագ ձերբազատմամբ դեղաձեւերից ազդող նյութերի աբսորբման արագության եւ աստիճանի վրա՝ լուծում, լուծելիություն եւ աղիքային թափանցելիություն.

«վերարտադրված դեղապատրաստուկ», (ջեներիկ)՝ դեղապատրաստուկ, որն ունի ազդող նյութերի (ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի) նույնպիսի որակական եւ քանակական բաղադրություն եւ նույն դեղաձեւը, ինչպիսին ունի համեմատման դեղապատրաստուկը, եւ որի կենսահամարժեքությունը համեմատման դեղապատրաստուկի հետ հաստատված է համապատասխան կենսամատչելիության հետազոտություններով:

Տարբեր աղեր, եթերներ, իզոմերներ, իզոմերների խառնուրդներ, կոմպլեքսներ կամ ազդող նյութի ածանցյալներ ճանաչվում են որպես միեւնույն ազդող նյութ, եթե դրանց անվտանգությունը եւ (կամ) արդյունավետությունը էականորեն չեն տարբերվում: Ներքին ընդունման արագ ձերբազատման դեղաձեւերը՝ կենսամատչելիության հետազոտության շրջանակներում ճանաչվում են որպես միեւնույն դեղաձեւ (կենսադեղագործական տեսակետից) .

«հիբրիդային դեղապատրաստուկ»` սույն կանոններում բերված՝ վերարտադրված դեղապատրաստուկի սահմանման տակ չընկնող դեղապատրաստուկ կամ կենսամատչելիության հետազոտությունների միջոցով դրա կենսահամարժեքությունը հաստատելու անհնարինության դեպքում, ինչպես նաեւ, եթե այդպիսի դեղապատրաստուկի ազդող նյութը (ազդող նյութերը), կիրառման ցուցումները, դոզավորումը, դեղաձեւը կամ ներմուծման եղանակը տարբերվում են համեմատման դեղապատրաստուկի ազդող նյութից (ազդող նյութերից), կիրառման ցուցումներից, դոզավորումից, դեղաձեւից կամ ներմուծման եղանակից, ինչը պահանջում է ներկայացնել նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները.

«դեղապատրաստուկի դեղաչափ» (dose)՝ մեկ կիրառման համար ազդող նյութի քանակությունը (միանգամյա կամ բազմանգամյա կիրառման).

«դեղապատրաստուկի դոզավորում» (strength)՝ դեղաձեւին համապատասխան` դոզավորման, ծավալի կամ զանգվածի միավորում՝ ազդող նյութի քանակապես արտահայտված բաղադրությունը.

«որակի հսկողության համար «լուծելիություն» փորձարկում» (quality control dissolution test)՝ Միության դեղագրքով նախատեսված փորձարկում, որն անցկացվում է արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների համար նմուշառման համար՝ մեկ հսկողության ժամանակահատվածով եւ կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների համար 3 ու ավելի հսկողության ժամանակահատվածներով՝ լուծելու փորձարկման տեսքով՝ դեղապատրաստուկների սերիաների որակի ընդունված հսկողության նպատակով.

«համակցված դեղապատրաստուկ» (fixed-dose combination finished pharmaceutical product, FDC-FPP, ՀԴՊ)՝ պատրաստի դեղապատրաստուկ, որը պարունակում է 2 եւ ավելի ազդող նյութեր (ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր).

«դեղաձեւ» (dosage form)՝ դեղապատրաստուկի վիճակ, որը համապատասխանում է դրա ներմուծման ու կիրառման միջոցներին եւ ապահովում անհրաժեշտ էֆեկտին հասնելը.

«լցանյութեր»՝ օժանդակ նյութերի տեսակ, որոնք օգտագործվում են կարծր դեղաձեւերին նշանակված չափ հաղորդելու համար.

«օրիգինալ դեղապատրաստուկ» (innovator pharmaceutical product)՝ նոր ազդող նյութով դեղապատրաստուկ, որն առաջինն է գրանցվել ու հանվել միջազգային դեղագործական շուկա՝ բժշկական կիրառման համար դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության Կանոնների թիվ 1 հավելվածի I-ին մասով հաստատված պահանջներին համարժեք բովանդակությամբ՝ դրա որակը, անվտանգությունն ու արդյունավետությունը հաստատող՝ ամբողջական նախակլինիկական (ոչ կլինիկական) եւ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները պարունակող՝ գրանցված դոսյեի հիման վրա.

«համեմատման դեղապատրաստուկ», «համեմատության դեղապատրաստուկ», «կոմպարատոր», «հսկողության» (comparator product)՝ դեղապատրաստուկ, որն որպես չափանմուշ օգտագործվում է համեմատական կենսամատչելիության հետազոտություններում՝ հետազոտվող պարամետրերի նորմավորման համար.

«in vitro լուծման համեմատական կինետիկայի թեստ» (in vitro equivalence dissolution test, ԼՀԿԹ)՝ փորձարկում, որը ներառում է, որպես կանոն, 3 միջավայրերում՝ pH 1,2; 4,5 եւ 6,8 բուֆերային լուծույթներում, հետազոտվող դեղապատրաստուկի եւ համեմատման դեղապատրաստուկի լուծման պրոֆիլների համեմատությունը.

«դեղագործական համարժեքություն», դեղագործական համարժեքները» (pharmaceutical equivalence)՝ դեղապատրաստուկներ՝ համանման դեղաձեւերով՝ որոնք պարունակում են համանման ազդող նյութի նույն քանակություն (ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս), այսինքն՝ ազդող նյութի մոլեկուլի միեւնույն ակտիվ մասի նույն աղը կամ եթերը, կամ կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղաձեւերով, որը պահանջում է ստեղծել ռեզերվուար կամ ավելցուկ, կամ այնպիսի ձեւերով, ինչպիսիք նախապես լցված ներարկիչներն են (որոնցում կարող է տատանվել մնացորդային ծավալը), որոնք նույն քանակությամբ ազդող նյութը հասցնում են նույն դոզավորման նույն ժամանակահատվածում: Պարտադիր չէ, որ համարժեքները պարունակեն նույն ոչ ակտիվ բաղադրիչները: Դրանք բավարարում են նույնական դեղագրքային կամ այլ՝ կիրառելի՝ իսկության, դոզավորման, որակի եւ մաքրության, այդ թվում՝ ակտիվության, եւ, կիրառելի դեպքերում՝ բաղադրության միատարրության, տարրալուծման եւ (կամ) լուծման արագության ստանդարտներին.

«այլընտրանքային դեղագործական դեղապատրաստուկներ (pharmaceutical alternatives)»՝ դեղապատրաստուկներ, որոնք պարունակում են ազդող նյութի մոլեկուլի նույն ակտիվ մասը կամ դրա նախորդողը (պրեկուրսորը), (նույն քանակությունը կամ դեղաձեւը պարտադիր չէ) կամ նույն աղը կամ եթերը: Յուրաքանչյուր այդպիսի դեղապատրաստուկ անհատական կարգով բավարարում է համանման կամ իր սեփական՝ համապատասխան դեղագրքային կամ այլ կիրառելի՝ իսկության, դոզավորման, որակի եւ մաքրության ստանդարտներին (ներառյալ ակտիվությունը եւ, կիրառելի դեպքերում, պարունակության միատարրությունը, տարրալուծման ժամանակը եւ (կամ) լուծման արագությունը).

«դեղաչափերի ֆիքսված համակցություն» (fixed-dose combination, FDC, ԴՖՀ)՝ դոզավորման սահմանված հարաբերակցությամբ 2 եւ ավելի ազդող նյութերի համակցություն: ԴՖՀ-ն օգտագործվում է ազդող նյութերի կոնկրետ համակցությունը նշագրելու համար՝ անկախ դեղապատրաստուկի կազմից կամ առեւտրային անվանումից: Ազդող նյութերի համակցությունը կարող է օգտագործվել ինչպես միաժամանակ կիրառվող բազմաբաղադրիչ դեղապատրաստուկների ամբողջություն, այնպես էլ պատրաստի բազմաբաղադրիչ դեղապատրաստուկի տեսքով:

Սույն կանոնների նպատակներով էական են համարվում դեղապատրաստուկների այն բոլոր հետազոտությունները, որոնք ազդեցություն են ունենում դրա անվտանգության, արդյունավետության եւ հնարավոր կլինիկական կիրառման ոլորտների վերաբերյալ՝ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում հայտագրված տեղեկատվության վրա:

III. Կենսահամարժեքության բովանդակային պլանին, անցկացմանը եւ գնահատմանը ներկայացվող պահանջներ

12. Կենսահամարժեքության հետազոտությունների ծավալը եւ բովանդակային պլանն անհրաժեշտ է հիմնավորել ազդող նյութի ֆիզիկաքիմիական ու ֆարմակոկինետիկ հատկանիշներով եւ դեղապատրաստուկի բացատրության համամասնությամբ: Մասնավորապես, պետք է հաշվի առնել ֆարմակոկինետիկայի գծայնությունը, կախված սննդի ընդունումից, էնանտիոմերների վերլուծությունից՝ հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտությունը, ինչպես նաեւ լրացուցիչ դոզավորումների հետազոտություններն անցկացնելու նպատակահարմարությունը (սույն բաժնի 4 - 7 –րդ ենթաբաժինների պահանջներին համապատասխան):

13. Գրանցման դոսյեի 2.7.1 մոդուլում անհրաժեշտ է ընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթի ձեւաչափով ներկայացնել դեղապատրաստուկի հետ անցկացրած բոլոր էական հետազոտությունների ցանկը (անկախ դրանց արդյունքներից), այդ թվում՝ կենսահամարժեքության հետազոտությունները՝ գրանցման համար հայտագրվող դեղապատրաստուկը (այսինքն՝ նույն բաղադրությունը եւ արտադրության գործընթացն ունեցող) համեմատման դեղապատրաստուկի հետ համեմատելու նպատակով (սույն բաժնի 2-րդ ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան):

Գրանցման դոսյեի 5-րդ մոդուլի կազմում բոլոր անցկացված հետազոտությունների վերաբերյալ անհրաժեշտ է ներկայացնել ամբողջական հաշվետվություններ, բացառությամբ այն փորձնական հետազոտությունների, որոնց համար, եթե դրանք անցկացվել են, բավարար է ներկայացնել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ կլինիկական գործունեության կանոնների թիվ 1 հավելվածին համապատասխան ձեւակերպված հակիրճ համառոտագրերը: Տվյալ դեպքում փորձնական հետազոտությունների վերաբերյալ ամբողջական հաշվետվությունն անհրաժեշտ է ներկայացնել ըստ Միության անդամ պետությունների (այսուհետ՝ անդամ պետություններ) լիազորված մարմինների պահանջի: 2.7 մոդուլի մեջ անհրաժեշտ է նաեւ ներառել կենսահամարժեքության եւ համեմատական կենսամատչելիության այն հետազոտությունների վերաբերյալ հաշվետվության համառոտագրերը, որոնք անցկացվել են դեղապատրաստուկի մշակման փուլում:

1. Հետազոտության բովանդակային պլանը

14. Հետազոտության բովանդակային պլանն անհրաժեշտ է կազմել այնպես, որ դրա ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի վրա դեղապատրաստուկի ազդեցությունը հնարավոր լինի տարբերել այլ գործոնների ազդեցությունից:

15. Ստանդարտ բովանդակային պլանը ենթադրում է հետեւյալը:

Երկու դեղապատրաստուկներ համեմատելիս՝ առաջարկվում է անցկացնել երկու հաջորդականությամբ՝ պատահականության բաշխման սկզբունքով, երկփուլ, խաչաձեւ հետազոտություն՝ միանգամյա դեղաչափի ընդունմամբ: Ժամանակահատվածները պետք է տարանջատվեն մաքրման փուլով, որը բավարար է հետազոտության երկրորդ փուլի սկզբում բոլոր սուբյեկտների մոտ ազդող նյութի խտությունը կենսավերլուծական որոշման շեմից ցածր նվազեցնելու համար: Սովորաբար դրա համար բավարար է կիսադուրսբերման 5 ժամանակահատված:

16. Այլընտրանքային բովանդակային պլանը ենթադրում է հետեւյալը:

Որոշ դեպքերում՝ հետազոտության բովանդակային պլանը եւ վիճակագրական վերլուծությունը գիտականորեն հիմնավորված լինելու պայմանով, կարելի է դիտարկել այլընտրանքային համընդհանուր ճանաչում ունեցող բովանդակային պլանները. զուգահեռ՝ երկարատեւ t½ նյութերի համար, կրկնակի (ռեպլիկատիվ replicate design)՝ բարձր փոփոխականությամբ ֆարմակոկինետիկ պարամետրերով նյութերի համար (սույն բաժնի 11-րդ ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան):

17. Եթե անհանդուրժողականության պատճառով միանգամյա դեղաչափի ընդունումը առողջ կամավորների կողմից թույլատրելի չէ, իսկ միանգամյա դեղաչափի հետազոտությունը պացիենտների մոտ անհնարին է, ապա թույլատրվում է անցկացնել բազմիցս դեղապատրաստուկ ընդունած պացիենտների հետազոտություն:

Հազվադեպ դեպքերում, երբ միանգամյա դեղաչափն ընդունելուց հետո վերլուծական մեթոդի զգայունության անբավարարությունը խոչընդոտում է կենսաբանական հեղուկի կոնցենտրացիայի ճշգրիտ որոշումը, իսկ հավասարակշիռ կոնցենտրացիան բավականին բարձր է՝ ստույգ արժեքներն ստանալու համար, որպես միանգամյա դեղաչափի ընդունմամբ հետազոտության այլընտրանք թույլատրվում է անցկացնել դեղապատրաստուկի բազմակի ընդունմամբ հետազոտություններ: Սակայն, հաշվի առնելով, որ բազմակի ընդունմամբ հետազոտությունները պակաս զգայուն են Сmax-ի տարբերությունների որոշման համար, դրանց անցկացումը թույլատրվում է միայն այն դեպքում, երբ հայտատուն միանշանակ կկարողանա ապացուցել, որ վերլուծական մեթոդի զգայունությունը չի կարող բարելավվել եւ որ դեղապատրաստուկի միանգամյա դեղաչափն ընդունելուց հետո հնարավոր չէ ճշգրիտ չափել ելակետային միացության կոնցենտրացիան՝ հաշվի առնելով, որ կենսահամարժեքության հետազոտություններում թույլատրվում է, համապատասխան հիմնավորումների ներկայացմամբ, օգտագործել թերապեւտիկ դեղաչափերը գերազանցող դեղաչափեր (սույն բաժնի 7-րդ ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան): Վերլուծական մեթոդի անբավարար զգայունության պատճառով միանգամյա ընդունմամբ հետազոտության փոխարեն բազմակի ընդունմամբ հետազոտության անցկացումը թույլատրելի է միայն բացառիկ դեպքերում:

Հավասարակշիռ կոնցենտրացիայի հետազոտություններում նախորդ դեղապատրաստուկի ընդունումից հետո մաքրման ժամանակահատվածը կարող է ծածկել կոնցենտրացիայի աճը երկրորդ ժամանակահատվածում (պայմանով, որ այդպիսի աճի տեւողությունը բավականին երկար է եւ կազմում է 5-ից ոչ պակաս վերջնական t½):

2. Համեմատման դեղապատրաստուկը եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկը

Համեմատման դեղապատրաստուկ

18. Համեմատման դեղապատրաստուկ ընտրելիս ելնում են հետեւյալ հերթականությունից՝

ա) օրիգինալ դեղապատրաստուկ, որի որակը, անվտանգությունը եւ արդյունավետությունը սահմանվել են Միությունում գրանցվելիս («Միությունում գրանցված՝ օրիգինալ դեղապատրաստուկ»).

բ) սույն կետի «ա» ենթակետը կատարելու անհնարինության դեպքում՝ օրիգինալ դեղապատրաստուկ, որը գրանցված է այն պետությունում, որտեղ դեղագործական շուկայի կարգավորմանը ներկայացվող պահանջների մակարդակը ավելի ցածր չէ Միությունում սահմանված մակարդակից.

գ) սույն կետի «ա» եւ «բ» ենթակետերը կատարելու անհնարինության դեպքում՝ վերարտադրված դեղապատրաստուկ, որը գրանցված է յուրաքանչյուր անդամ պետությունում եւ հաստատել է իր կենսահամարժեքությունը օրիգինալ դեղապատրաստուկին (Հանձնաժողովին կից Փորձագիտական կոմիտեի կողմից հավանություն տալու դեպքում).

դ) սույն կետի «ա» եւ «գ» ենթակետերը կատարելու անհնարինության դեպքում՝ դեղապատրաստուկ, որն ունի անդամ պետություններից մեկի տարածքում 25 տարուց ոչ պակաս կիրառման փորձ (Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովին կից՝ դեղամիջոցների հարցերով Փորձագիտական կոմիտեի կողմից հավանություն տալու դեպքում):

19. Վերարտադրված (հիբրիդային) դեղապատրաստուկի հետազոտության դեպքում կամ ազդող նյութերի, դոզավորման, դեղաձեւի եւ ներմուծման ճանապարհի մասով դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի մեջ փոփոխություններ եւ լրացումներ կատարելիս՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկը համեմատվում է համեմատման դեղապատրաստուկի համապատասխան դեղաձեւի եւ դոզավորման հետ (եթե կիրառելի չեն սույն կետի երկրորդ պարբերության դրույթները):

Եթե օրիգինալ դեղապատրաստուկը շուկայում ներկայացված է մի քանի դեղաձեւերով, որպես համեմատման դեղապատրաստուկ առաջարկվում է օգտագործել այն դեղաձեւը, որի տեսքով դա առաջին անգամ գրանցվել է եւ որն օգտագործվել է կլինիկական հետազոտություններում՝ դրա արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը հաստատելու համար:

20. Հայտատուն պարտավոր է հիմնավորել կենսահամարժեքության հետազոտության համար համեմատման դեղապատրաստուկի ընտրությունը՝ հաշվի առնելով ազդող նյութի բաղադրության քանակական որոշման եւ դրա լուծելիության մասին տվյալների արդյունքները: Որպես հետազոտվող դեղապատրաստուկ օգտագործման ենթակա սերիայում քանակական բաղադրությունը (որը հաստատված է մասնագրում (որակի հսկողության նորմատիվ փաստաթուղթ) ներառված՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկի որակի ստանդարտ փորձարկումների համար առաջարկված վերլուծական մեթոդիկայի օգնությամբ) չպետք է տարբերվի համեմատման դեղապատրաստուկի սերիայից ավելի քան 5 տոկոսով (պատշաճ հիմնավորումների բացակայության դեպքում): Հայտատուն ԼՀԿԹ-ի եւ ազդող նյութի քանակական որոշման օգնությամբ պետք է հիմնավորի համեմատման դեղապատրաստուկի այն սերիայի ընտրությունը, որը պլանավորվում է ուսումնասիրել կենսահամարժեքության հետազոտության մեջ: Համեմատման դեղապատրաստուկի սերիան ընտրելիս կենսահամարժեքությունը հետազոտելու համար առաջարկվում է ուսումնասիրել համեմատման դեղապատրաստուկի մի քանի սերիաներ:

Հետազոտվող դեղապատրաստուկ

21. Կենսահամարժեքության հետազոտությունում օգտագործման ենթակա հետազոտվող դեղապատրաստուկը չպետք է տարբերվի այն դեղապատրաստուկից (կազմով, արտադրության տեխնոլոգիայով, արտադրության սարքավորումներով), որը մուտք կգործի Միության դեղագործական շուկա, ինչը պետք է դիտարկվի եւ հիմնավորվի հայտատուի կողմից:

22. Համակարգային ազդեցության ներքին ընդունման կարծր դեղաձեւերի համար գործում են հետեւյալ կանոնները (արտադրության գործընթացի վալիդացմանը ներկայացվող ամբողջական պահանջները պարունակվում են դեղապատրաստուկների շրջանառության ոլորտին վերաբերող՝ Միության իրավունքում ներառված՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններում եւ այլ ակտերում)՝

ա) պատշաճ հիմնավորումների բացակայության դեպքում, դեղապատրաստուկը պետք է ընտրվի արդյունաբերական սերիայի առնվազն 1/10 կազմող սերիայից կամ 100 000 միավորներ դեղաձեւերից` կախված նրանից, թե՛ ծավալներից որն է ավելի մեծ.

բ) դեղապատրաստուկի օգտագործված սերիայի արտադրությունը պետք է ապահովի վստահության բարձր մակարդակ այն բանում, որ դեղապատրաստուկը եւ դրա արտադրության գործընթացը կվերարտադրվեն արդյունաբերական մասշտաբով:

Կենսահամարժեքության հաստատման համար նախատեսված սերիայի ծավալը կարող է լինել 100 000 միավորից պակաս՝ պայմանով, որ դա սերիական արտադրության առաջարկվող ծավալն է եւ արտադրական սերիաների հետագա մասշտաբացում չի նախատեսվում.

գ) դեղապատրաստուկի հատկությունների նկարագրությունը եւ որակի այդպիսի կրիտիկական ցուցանիշների մասնագրերի կազմումը, ինչպիսին լուծելիությունն է, պետք է իրականացնել՝ օգտագործելով հետազոտված սերիան, այսինքն՝ կլինիկական հետազոտություններում ուսումնասիրված այն սերիան, որի կենսահամարժեքությունը հաստատված է.

դ) գրանցմանը ներկայացված՝ լրացուցիչ փորձաարդյունաբերական եւ (կամ) արդյունաբերական սերիաներից դեղապատրաստուկների նմուշները անհրաժեշտ է համեմատել կենսահամարժեքության հետազոտությունում օգտագործված սերիայից նմուշների հետ, դրանք ԼՀԿԹ համապատասխան պայմաններում պետք է ունենան in vitro լուծելիության համադրելի պրոֆիլներ (թիվ 5 հավելվածին համապատասխան):

23. Առաջին երեք արդյունաբերական սերիաներից յուրաքանչյուրի նկատմամբ, դրանք Միության շուկա բաց թողնելուց առաջ, անհրաժեշտ է կենսահամարժեքության հետազոտությունում օգտագործված սերիայի հետ անցկացնել ԼՀԿԹ: Դրա պիտանիության ժամկետը լրանալու դեպքում, որպես համեմատման սերիա, կարող է օգտագործվել նախորդ արդյունաբերական սերիան, որի լուծելիության պրոֆիլը համադրելի է եղել կենսահամարժեքության հետազոտությունում օգտագործված՝ սերիայի լուծելիության պրոֆիլի հետ; Հայտատուն՝ անդամ պետության լիազորված մարմնի հարցմամբ, պետք է ներկայացնի առաջին երեք արդյունաբերական սերիաների ԼՀԿԹ-ի արդյունքները: Լուծելիության պրոֆիլները չհամընկնելու դեպքում, հայտարարատուն իր անձնական նախաձեռնությամբ՝ առանց լիազորված մարմնի հարցման, պետք է ներկայացնի ԼՀԿԹ-ի արդյունքները եւ նշի առաջացած իրավիճակը հաղթահարելու համար ձեռնարկած կոնկրետ միջոցները:

Համակարգային ազդեցության արագ ձերբազատմամբ այլ դեղաձեւերի համար անհրաժեշտ է ներկայացնել հետազոտված սերիայի նկատմամբ՝ արդյունաբերական սերիաների որակի համարժեքության միանման հաստատում:

Համեմատվող դեղապատրաստուկների փաթեթվածքը

24. Հետազոտվող դեղապատրաստուկը եւ համեմատման դեղապատրաստուկը անհրաժեշտ է անհատապես փաթեթավորել յուրաքանչյուր սուբյեկտի եւ հետազոտման ժամանակահատվածի համար՝ անմիջապես հետազոտական կենտրոնում կամ մինչեւ դրանք ուղարկելը հետազոտական կենտրոն: Փաթեթվածքը (ներառյալ մականշվածքը) պետք է իրականացնել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններին համապատասխան:

25. Անհրաժեշտ է նախատեսել յուրաքանչյուր սուբյեկտի կողմից յուրաքանչյուր ժամանակահատվածում կիրառվող դեղապատրաստուկների իսկությունը ճշգրտորեն որոշելու հնարավորությունը: Այդ կապակցությամբ անհրաժեշտ է մանրամասնորեն փաստաթղթավորել փաթեթվածքը, մականշվածքը եւ սուբյեկտներին դեղապատրաստուկի ներմուծումը: Այդպիսի փաստաթղթավորումը պետք է պարունակի դոզավորման սխալները հայտնաբերելու եւ չթույլատրելու համար ընդունված բոլոր միջոցների նկարագրությունը: Առաջարկվում է օգտագործել պոկվող կտրոնով պիտակներ:

3. Հետազոտության սուբյեկտները

Սուբյեկտների քանակը

26. Կենսահամարժեքության հետազոտությունում ներառված սուբյեկտների քանակը պետք է հիմնվի ընտրանքի չափի պատշաճ հաշվարկի վրա: Վերլուծությունում ներառված կենսահամարժեքության հետազոտության սուբյեկտների քանակը պետք է լինի 12-ից ոչ պակաս:

Սուբյեկտների ընտրությունը

27. Կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացնելու համար սուբյեկտների խումբը պետք է ընտրվի այնպես, որպեսզի հնարավոր լինի դեղապատրաստուկների միջեւ հայտնաբերել դրանց արտադրության եւ (կամ) որակի տարբերություններով պայմանավորված՝ կլինիկապես նշանակալի տարբերությունները: Դեղային պատրաստուկների միջեւ տարբերություններով չպայմանավորված՝ արդյունքների փոփոխականությունը իջեցնելու նպատակով հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել առողջ կամավորների հետ՝ բացառությամբ այն դեպքերի, երբ դեղապատրաստուկները լուրջ վտանգ են ներկայացնում նրանց առողջության համար, եւ այդպիսի հետազոտությունները դարձնում են անբարեբարո: Մեծ մասամբ՝ համեմատվող դեղապատրաստուկների միջեւ տարբերությունները որոշելու համար առողջ կամավորների հետ in vivo հետազոտության անցկացումը համարվում է ընդունելի եւ թույլ է տալիս արտածել հետազոտության արդյունքներն այն անձանց վրա, որոնց թույլատրված է կիրառել համեմատման դեղապատրաստուկը (տարեց անձինք, երեխաներ, երիկամային կամ լյարդային անբավարարությամբ պացիենտներ եւ այլն):

28. Հետազոտության արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է հստակ գրառել ներառելու եւ չներառելու չափանիշները: Սուբյեկտների տարիքը չպետք է լինի 18 տարեկանից պակաս, հնարավորության դեպքում՝ 18,5-30 կգ/մ2 մարմնի զանգվածի ցուցանիշով:

29. Սուբյեկտների համապատասխանությունն ընտրության պայմաններին անհրաժեշտ է հաստատել լաբորատոր հետազոտությունների, անամնեզի եւ բժշկական զննման միջոցով: Կախված դեղապատրաստուկի ֆարմակոթերապեւտիկ խմբից եւ անվտանգության պրոֆիլից՝ հետազոտությունից առաջ, հետազոտության ընթացքում եւ դրա ավարտից հետո անհրաժեշտ է անցկացնել հատուկ հետազոտություններ եւ ընդունել համապատասխան նախազգուշական միջոցներ: Սուբյեկտների սեռը նշանակություն չունի, սակայն անհրաժեշտ է հաշվի առնել մանկածնության տարիքի կանանց համար ռիսկը: Հնարավորության դեպքում սուբյեկտները պետք է լինեն չծխող, հարբեցողությունը եւ թմրամոլությունը (այդ թվում՝ անամնեզում) դրանց հետազոտության մեջ չներառելու չափանիշներ են: Որոշ դեպքերում, անվտանգության նկատառումներից ելնելով կամ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունների պատճառով անհրաժեշտ է նախատեսել սուբյեկտների ֆենոտիպացում եւ (կամ) գենոտիպացում:

30. Հետազոտության զուգահեռ բովանդակային պլանի դեպքում, համեմատվող խմբերը պետք է համադրելի լինեն բոլոր էական փոփոխականներով, որոնք կարող են ազդեցություն ունենալ ազդող նյութի ֆարմակոկինետիկայի վրա (ներառյալ տարիքը, մարմնի զանգվածը, սեռը, էթնիկ պատկանելիությունը, ծխելը, պատկանելիությունը՝ «արագ» կամ «դանդաղ» նյութափոխանակությամբ մարդկանց խմբին): Դա կարեւոր նախապայման է այդպիսի հետազոտությունների արդյունքների հավաստիության համար:

31. Եթե հետազոտվող ազդող նյութը առողջ կամավորների համար առաջացնում է անընդունելի վտանգներ ներկայացնող՝ անցանկալի ռեակցիաներ եւ (կամ) դեղաբանական էֆեկտներ, ապա անհրաժեշտ նախազգուշական միջոցներ ձեռնարկելու եւ համապատասխան դիտարկում նշանակելու պայմանով, հետազոտության մեջ թույլատրվում է ներառել պացիենտներին:

4. Հետազոտության անցկացումը

Հետազոտությունների անցկացման պայմանների ստանդարտության ապահովում

32. Բոլոր ներառված գործոնների՝ բացառությամբ համեմատվող դեղապատրաստուկների հատկություններով պայմանավորված գործոնների, փոփոխականությունը նվազագույնի հասցնելու նպատակներով հետազոտութուն անցկացնելու պայմաններն անհրաժեշտ է ստանդարտացնել, ինչի կապակցությամբ ստանդարտացման են ենթակա սննդակարգը, հեղուկի ընդունումը եւ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը:

33. Դեղապատրաստուկի ընդունման ժամանակը պետք է սահմանել նախապես: Հիմնավորումների բացակայության դեպքում, սուբյեկտները չպետք է սնունդ ընդունեն դեղապատրաստուկի ընդունումից առնվազն 8 ժամ առաջ: Քանի որ հեղուկի ընդունումը կարող է ազդեցություն ունենալ ներքին ընդունման դեղապատրաստուկների՝ ստամոքսով անցնելու վրա, հետազոտվող դեղապատրաստուկը եւ համեմատման դեղապատրաստուկը անհրաժեշտ է խմել ջրի ստանդարտ ծավալով (150-250 մլ): Հեղուկի ընդունումը դրանից՝ 1 ժամ առաջ եւ 2 ժամ հետո արգելված է, մնացած դեպքերում սահմանվում է հեղուկի ընդունման ազատ ռեժիմ: Դեղապատրաստուկը ընդունելուց հետո սննդի ընդունումը սահմանափակվում է 4 ժամով: Դեղապատրաստուկըն ընդունելուց հետո սննդակարգը եւ սնունդ ընդունելու ժամանակը անհրաժեշտ է ստանդարտացնել բավարար ժամանակահատվածի ընթացքում (օրինակ՝ 12 ժամով):

Եթե հետազոտությունը պետք է անցկացվի սնունդ ընդունելուց հետո՝ դեղապատրաստուկի եւ սննդի ընդունումն իրականացնում են օգտագործվող համեմատման դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին համապատասխան: Եթե համեմատման դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում այդպիսի տեղեկությունները բացակայում են, ապա սուբյեկտները պետք է սկսեն սննդի ընդունումը դեղապատրաստուկի ընդունումից 30 րոպե առաջ (սննդի ընդունման տեւողությունը՝ 30 րոպե):

34. Քանի որ դեղաձեւի ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասի կենսամատչելիությունը կարող է կախված լինել ստամոքսաաղիքային տրակտով անցնելու երկարատեւությունից եւ արյան տեղային հոսքից, պահանջվում է սուբյեկտի մարմնի դիրքի եւ ֆիզիկական ակտիվության ստանդարտացում:

35. Նախքան հետազոտությունն սկսելը եւ հետազոտության՝ որոշակի ժամանակահատվածի ընթացքում սուբյեկտները պետք է զերծ մնան այն ուտելիքի եւ ըմպելիքների ընդունումից, որոնք կարող են ազդեցություն ունենալ սրտանոթային, մարսողական համակարգի, լյարդի եւ (կամ) երիկամների ֆունկցիայի վրա (օրինակ՝ ոգելից կամ որոշ հյութեր, օրինակ՝ թուրինջ): Նախքան հետազոտությունն սկսելը եւ հետազոտության համապատասխան ժամանակահատվածի ընթացքում սուբյեկտները չպետք է ընդունեն որեւէ ուղեկցող դեղապատրաստուկ (ներառյալ բուսական ծագում ունեցող դեղապատրաստուկները): Ընդ որում, հակաբեղմնավորիչների կիրառումը թույլատրվում է: Եթե ուղեկցող դեղապատրաստուկների ընդունումն անխուսափելի է, եւ նրանք նշանակված են սուբյեկտին անցանկալի երեւույթները կանխարգելելու համար (օրինակ՝ գլխացավի), ապա ուղեկցող փաստաթղթերում անհրաժեշտ է արտացոլել կիրառման (դեղաչափ եւ կիրառման ժամանակը) եւ հետազոտության ելքի վրա հնարավոր ազդեցության վերաբերյալ տեղեկությունները: Բացառիկ դեպքերում, ելնելով անվտանգության կամ տանելիության նկատառումներից, բոլոր սուբյեկտներին նշանակում են ուղեկցող դեղապատրաստուկներ (օրինակ՝ օփիոդային ընկալիչների հակազդիչների (անտագոնիստներ), հակափսխումային միջոցներ): Այդ դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետազոտության արդյունքների վրա անդրադառնալու հավանականություն ունեցող դեղային փոխազդեցության կամ կենսավերլուծական մեթոդիկայի վրա ազդեցության հնարավորությունը:

36. Այն դեղապատրաստուկները, որոնք համեմատման դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին համապատասխան պետք է կիրառվեն միայն ուրիշ դեղապատրաստուկի հետ համակցությամբ (օրինակ՝ ՄԻԱՀ-ի պրոտեազի որոշ ինհիբիտորներ կիրառվում են միայն ռիտոնավիրի հետ համակցությամբ), թույլատրվում է ընդունել ինչպես առանձին, այնպես էլ առաջարկվող դեղապատրաստուկի հետ համակցությամբ:

37. Էնդոգեն (ներածին) միացությունների կենսահամարժեքությունը ստուգելիս անհրաժեշտ է վերահսկել դրանց ֆոնային բաղադրության վրա ազդող գործոնները (օրինակ՝ ընդունվող սննդի խիստ վերահսկողությունը):

Նմուշառման ժամանակը

38. «Կոնցենտրացիա-ժամանակ» պրոֆիլի ստույգ նկարագրության համար անհրաժեշտ է նմուշառել բավարար քանակ: Առավելագույն էքսպոզիցիայի (միջամտության ազդեցության) ստույգ գնահատականն ստանալու նպատակով անհրաժեշտ է նախատեսել հաճախ նմուշառում ենթադրվող tmax-ի մոտակայքում: Մասնավորապես, նմուշների ընտրման սխեման պետք է կազմվի այնպես, որպեսզի Сmax -ը չլինի «կոնցենտրացիա-ժամանակ» կորի վրա առաջին կետը: Էքսպոզիցիայի երկարատեւության հուսալի գնահատականն ապահովելու համար ընտրված նմուշների քանակը նույնպես պետք է բավարար լինի: Դա ձեռք է բերվում, երբ AUC(0-t) –ն ծածկում է AUC(0-∞).-ի ոչ պակաս, քան 80 տոկոսը: Վերջնական վերացման արագության հաստատունի հուսալի գնահատականն ստանալու նպատակով (անհրաժեշտ է AUC(0-∞).-ն ճիշտ գնահատելու համար) վերջնական փուլի ընթացքում պետք է ոչ պակաս քան 3-4 նմուշառում կատարել: Եթե արագ ձերբազատմամբ ներքին ընդունման դեղապատրաստուկի աբսորբման փուլը չի գերազանցում 72 ժամը, ապա էքսպոզիցիայի երկարատեւությունը համեմատելու համար, որպես AUC(0-t)-ի այլընտրանք, կարող է օգտագործվել մինչեւ 72 ժամ կրճատված AUC-ն (AUC(0-72 ժ)): Այդ պատճառով, անկախ ակտիվ նյութի t½-ից, արագ ձերբազատմամբ ցանկացած դեղապատրաստուկի համար 72 ժամից ավելի ժամանակահատվածում նմուշների ընտրություն չի պահանջվում:

39. Դեղապատրաստուկի բազմակի ընդունմամբ հետազոտություններում AUC(0-τ)-ի ստույգ որոշման համար «նախադոզային» նմուշն անհրաժեշտ է վերցնել անմիջապես դեղապատրաստուկն ընդունելուց առաջ (5 րոպեի ընթացքում), իսկ վերջին նմուշը՝ դոզավորման սահմանված միջակայքի վերջում՝ 10 րոպեի ընթացքում:

40. Եթե որպես կենսաբանական նյութ, որի մեջ որոշվում է ազդող նյութի պարունակությունը, ընտրված է մեզը, ապա դա անհրաժեշտ է հավաքել 3-ից ոչ պակաս t½-ի ընթացքում: Սակայն պլազմայի նմուշառման վերաբերյալ խորհուրդներին համապատասխան, մեզի հավաքումը 72-ից ավելի ժամանակամիջոցի ընթացքում նույնպես չի պահանջվում: Արտաթորման արագությունը որոշելու համար աբսորբման փուլում նմուշառման միջեւ միջակայքերը պետք է լինեն հնարավորինս կարճ (հաշվի առնելով սույն բաժնի 5-րդ եւ 6-րդ ենթաբաժինների պահանջները):

41. Էնդոգեն միացությունների համար նմուշառման սխեման պետք է թույլ տա յուրաքանչյուր ժամանակահատվածում յուրաքանչյուր սուբյեկտի համար նկարագրել դրանց ֆոնային պարունակությունը: Որպես կանոն, այդպիսի որոշումը հնարավոր է դեղապատրաստուկն ընդունելուց առաջ 2-3 նմուշառումների միջոցով: Երբեմն, էնդոգեն միացության ֆոնային կազմի ցիրկադային տատանումները հաշվի առնելու համար պահանջվում է՝ մինչեւ դեղապատրաստուկն ընդունելը 1-2 օրերի ընթացքում, պարբերաբար որոշել դրա կոնցենտրացիան (հաշվի առնելով սույն բաժնի 5-րդ եւ 6-րդ ենթաբաժինների պահանջները):

42. Սովորական հանգամանքների դեպքում, ազդող նյութի կոնցենտրացիայի համար ընտրվող կենսաբանական հեղուկ պետք է լինի արյունը: Մեծ մասամբ չափվում է շիճուկում կամ պլազմայում ազդող նյութի կամ դրա նյութափոխանակիչների պարունակությունը: Եթե բացակայում է պլազմայում ազդող նյութի պարունակությունը չափելու հնարավորությունը, իսկ ազդող նյութը արտաթորվում է անփոփոխ մեզի հետ եւ արյան ու մեզի մեջ ազդող նյութի կոնցենտրացիաների միջեւ առկա է համամասնական փոխադարձ կապ, ապա մեզը կարող է օգտագործվել որպես կենսաբանական նյութ: Յուրաքանչյուր նմուշի ծավալը հնարավորինս պետք է ուսումնասիրել ընտրելուց անմիջապես հետո եւ արդյունքներն ընդգրկել հաշվետվության մեջ: Նմուշների քանակը պետք է լինի բավարար՝ ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի հաշվարկ անցկացնելու համար: Այնուամենայնիվ, մեծ մասամբ պետք է խուսափել միայն մեզի հետ ազդող նյութի արտազատման մասին տվյալներն օգտագործելուց, քանի որ դա թույլ չի տալիս հաշվարկել tmax-ը եւ համակարգային արյան հոսքում նյութի առավելագույն կոնցենտրացիան:

43. Կենսաբանական հեղուկի նմուշներն անհրաժեշտ է մշակել եւ պահել այնպիսի պայմաններում, որոնցում վերլուծվող նյութերի քայքայում նախկինում չի հայտնաբերվել (մեծ մասամբ, ընդունելի է -20°С ոչ ավելի ջերմաստիճանում պահելը): Տվյալ պայմանները պետք է ներառել վալիդացման վերաբերյալ հաշվետվություն մեջ (թիվ 6 հավելվածի եւ սույն բաժնի 9-րդ ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան): Փորձանմուշների հավաքման մեթոդոլոգիայի վերաբերյալ վերապահություն է արվում հետազոտության արձանագրության մեջ:

Դեղապատրաստուկի ընդունումը անոթի կամ ուտելուց հետո

44. Կենսահամարժեքության հետազոտությունը, որպես կանոն, անցկացվում է անոթի, քանի որ համարվում է, որ դա համապատասխանում է համեմատվող դեղապատրաստուկների միջեւ տարբերություններն ի հայտ բերելու ամենաբարձր զգայունությանը: Եթե համեմատման դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում խորհուրդ է տրվում դա կիրառել անոթի կամ սննդի ընդունումից անկախ, ապա կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացնում են անոթի: Եթե համեմատման դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին համապատասխան դա պետք է կիրառել բացառապես ուտելիքից հետո, ապա կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացնում են սննդի ընդունումից հետո:

Սակայն որոշ դեղաձեւերի համար (օրինակ՝ միկրո-էմուլսիաներ, կարծր դիսպերսիաներ) կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացնում են ինչպես անոթի, այնպես էլ սննդի ընդունումից հետո: Նշված կանոնը չի կիրառվում, եթե դեղապատրաստուկն անհրաժեշտ է ընդունել կամ միայն անոթի, կամ միայն ուտելուց հետո:

45. Եթե պահանջվում է անցկացնել հետազոտության 2 տեսակները, ապա թույլատրվում է անցկացնել սուբյեկտների երկու խմբերում 2 առանձին խաչաձեւ հետազոտություններ կամ սուբյեկտների 4 խմբերում՝ 1 խաչաձեւ հետազոտություն:

46. Այնպիսի պայմաններում, երբ դեղապատրաստուկի ընդունումն իրականացվում է սննդի ընդունումից հետո, դրա բաղադրությունը պետք է համապատասխանի համեմատման դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի առաջարկներին: Եթե դրանում այդ կապակցությամբ բացակայում է որեւէ առաջարկ, ապա սնունդը պետք է լինի բարձր կալորիականությամբ (800-1000 կկալ), յուղերի բարձր պարունակությամբ (ընդհանուր կալորիականության մոտ 50 տոկոսը): Սպիտակուցների բաժնին ընկնում է 150 կկալ, ածխաջրերի բաժնին՝ 250 կկալ եւ յուղերին՝ 500-600 կկալ: Անհրաժեշտ է նկարագրել սննդի բաղադրությունը՝ սպիտակուցների, յուղերի ու ածխաջրերի գրամներով պարունակության եւ կալորիաների բացարձակ ու հարաբերական պարունակության վերաբերյալ:

5. Հետազոտվող պարամետրերը

Ֆարմակոկինետիկ հատկություններ

47. Ֆարմակոկինետիկ հատկությունները գնահատելիս անհրաժեշտ է օգտագործել նմուշառման փաստացի ժամանակը: Կենսահամարժեքության հետազոտություններում դեղապատրաստուկը միանգամյա ընդունելուց հետո որոշում են AUC(0-t), AUC(0-∞), մնացորդային մակերեսը,Сmax եւtmах: Եթե նմուշների ընտրությունը շարունակվում է 72 ժամվա ընթացքում եւ 72-րդ ժամի կետում կոնցենտրացիան դեռեւս որոշվում է, ապա անհրաժեշտություն չկա նկարագրելու AUC(0-∞)-ըեւ մնացորդային մակերեսը, բավարար է փաստաթղթավորել 72-րդ ժամի կետում (0-72 ժ) կրճատված AUC-ի վերաբերյալ տեղեկությունները: Լրացուցիչ կարող է նկարագրվել վերջնական վերացման արագության հաստատունը՝ (kel)-ը եւ t½-ն:

Կենսահամարժեքության հետազոտություններում արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների համար հավասարակշիռ վիճակում անհրաժեշտ է որոշել AUC(о-τ)-ը, Сmax,ss-ը եւ tmax,ss-ը:

48. Մեզը որպես կենսաբանական նյութ օգտագործելիս անհրաժեշտ է որոշել Ae(0-t)-ը եւ, հնարավորության դեպքում՝ Rmax-ը:

49. Կենսահամարժեքության հետազոտություններում ֆարմակոկինետիկ հատկությունները որոշելու համար օգտագործում են արտամոդելային մեթոդներ: Խցիկային մոդելների օգտագործումն անթույլատրելի է:

6. Ելակետային միացությունը կամ դրա մետաբոլիտները

Ընդհանուր սկզբունքները

50. Մեծ մասամբ կենսահամարժեքության գնահատումն անհրաժեշտ է անցկացնել ելակետային միացության կոնցենտրացիան որոշելու միջոցով, քանի որ աբսորբման (կլանման) արագությամբ դեղապատրաստուկների միջեւ տարբերություններ հայտնաբերելու համար սովորաբար ելակետային միացության Cmax-ն ավելի զգայուն ցուցանիշ է, քան դրա մետաբոլիտի Cmax - ը:

Ինակտիվ նախադեղանյութեր

51. Ինակտիվ նախադեղանյութերի համար կենսահամարժեքության հետազոտությունը պետք է անցկացնել ելակետային միացության նկատմամբ: Չի պահանջվում որոշել ակտիվ մետաբոլիտի կոնցենտրացիան: Սակայն որոշ նախադեղանյութերի կենսաբանական հեղուկներում կոնցենտրացիան բավականին ցածր է, եւ դրանք արագ վերանում են արյան հոսքից, ինչը դժվարացնում է կենսահամարժեքության հաստատումը ելակետային միացությամբ: Այդ դեպքում հիմնական ակտիվ մետաբոլիտի համար կենսահամարժեքությունը թույլատրվում է հաստատել առանց ելակետային միացության կոնցենտրացիայի չափման: Սույն կանոններում ինակտիվ նախադեղանյութ հանդիսացող՝ ելակետային միացության տակ հասկացվում են շատ ցածր կլինիկական արդյունավետությամբ կամ ամբողջովին դրա բացակայությամբ միացությունները:

Մետաբոլիտի մասին տվյալների օգտագործումը ակտիվ ելակետային միացությունների մասին տվյալների փոխարեն

52. Մետաբոլիտի մասին տվյալները խորհուրդ չի տրվում օգտագործել ակտիվ ելակետային միացության մասին տվյալների փոխարեն: Այդպիսի փոխարինումը թույլատրվում է միայն այն դեպքում, երբ հայտատուն կկարողանա ապացուցել, որ ելակետային միացության նկատմամբ վերլուծական մեթոդի զգայունությունը չի կարող բարելավվել եւ դեղապատրաստուկի միանգամյա օգտագործումից հետո հնարավոր չէ ճշգրիտ չափել ելակետային միացության կոնցենտրացիան, հաշվի առնելով այն, որ կենսահամարժեքության հետազոտություններում թույլատրելի է օգտագործել միանգամյա առավելագույն դեղաչափերը գերազանցող դեղաչափեր (հաշվի առնելով սույն բաժնի 7-րդ ենթաբաժնի պահանջները): Ելակետային միացության մասին տվյալների փոխարինումը դրա մետաբոլիտի մասին տվյալներով թույլատրվում է միայն բացառիկ դեպքերում: Հայտատուն այդպիսի փոխարինումն իրականացնելու դեպքում պարտավոր է ներկայացնել բոլոր առկա տվյալները, որոնք հաստատում են, որ մետաբոլիտի էքսպոզիցիան (AUС տեսքով արտահայտված) արտացոլում է ելակետային միացության էքսպոզիցիան եւ թերապեւտիկ դեղաչափերում մետաբոլիտի առաջացումը հագեցվող գործընթաց չէ:

Էնանտիոմերներ

53. Որպես կանոն, թույլատրվում է օգտագործել ոչ ստերեոսպեցիֆիկ կենսավերլուծական մեթոդներ: Սակայն, ստորեւ թվարկված պայմանները կատարելու դեպքում, անհրաժեշտ է չափել յուրաքանչյուր էնանտիոմերի կոնցենտրացիան.

էնանտիոմերներն ունեն տարբեր ֆարմակոկինետիկ հատկություններ,

էնանտիոմերների ֆարմակոդինամիկ հատկություններն էապես տարբերվում են,

էնանտիոմերների էքսպոզիցիայի հարաբերությունը (АUС տեսքով արտահայտված) փոխվում է աբսորբումը փոխվելու դեպքում:

54. Եթե բոլոր նշված պայմանները կատարվում են կամ դրանց վերաբերյալ տեղեկությունները բացակայում են, ապա անհրաժեշտ է չափել յուրաքանչյուր էնանտիոմերի կոնցենտրացիան: Եթե էնանտիոմերներից միայն մեկն ունի ֆարմակոկինետիկ ակտիվություն (երկրորդ էնանտիոմերի դեղաբանական ակտիվությունը ցածր է կամ ամբողջովին բացակայում է), ապա բավարար է հաստատել ակտիվությունը միայն ակտիվ էնանտիոմերի համար:

Մեզի օգտագործումը որպես կենսաբանական նյութ

55. Եթե ելակետային միացության պլազմայում հնարավոր չէ հավաստիորեն որոշել «կոնցենտրացիա-ժամանակ» պրոֆիլը, ապա էքսպոզիցիայի մեծությունը որոշելու համար՝ որպես պլազմայում կոնցենտրացիայի փոխարինող, թույլատրվում է օգտագործել արտաթորման եւ մեզի տվյալները: Սակայն, առավելագույն էքսպոզիցիան սահմանելիս, անհրաժեշտ է հստակ հիմնավորել մեզի տվյալների օգտագործումը: Եթե հաջողվում է ստանալ պլազմայում Сmax -ի վերաբերյալ հավաստի տվյալներ, ապա կենսահամարժեքության գնահատման համար այդ տվյալներն անհրաժեշտ է ներկայացնել մեզի օգտագործման ժամանակ ստացված արտաթորման մեծության հետ մեկտեղ: Մեզը որպես կենսաբանական նյութ օգտագործելիս, հայտատուն պարտավոր է ներկայացնել առկա այն բոլոր տեղեկությունները, որոնք հաստատում են, որ արտաթորումը մեզի հետ արտացոլում է արտաթորումը պլազմայում:

Էնդոգեն նյութեր

56. Եթե հետազոտվող նյութը էնդոգեն է, ապա ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի չափումն անհրաժեշտ է իրականացնել՝ շտկելով դրա ֆոնային բաղադրությունը, որպեսզի հետազոտվող ֆարմակոկինետիկ պարամետրերը վերաբերվեն դեղապատրաստուկը ընդունելու հետեւանքով ստացված լրացուցիչ կոնցենտրացիաներին: Ընդունելի ոչ տանելիության դեպքում, եւ եթե ֆոնային կոնցենտրացիան գերազանցող եւ դեղապատրաստուկն ընդունելուց հետո ստացվող կոնցենտրացիան կարելի է հավաստիորեն չափել, ապա էնդոգեն նյութերի կենսահամարժեքության հետազոտություններում թույլատրելի է կիրառել միանգամյա առավելագույն դեղաչափերը գերազանցող դեղաչափեր: Եթե էնդոգեն նյութի տարբեր դեղաչափեր ընդունելուց հետո էքսպոզիցիայի տարբերությունը նախկինում ցույց չի տրվել, ապա դա անհրաժեշտ է որոշել կամ փորձնական հետազոտության ժամանակ կամ կենսահամարժեքության հիմնական հետազոտության ժամանակահատվածներից մեկի շրջանակներում, օգտագործելով համեմատման դեղապատրաստուկի տարբեր դեղաչափեր՝ պայմանով, որ այդ դեղաչափերի օգտագործումը թույլ կտա որոշել դեղապատրաստուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունները:

Հետազոտության արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է նախապես սահմանել եւ նկարագրել էնդոգեն նյութի ֆոնային բաղադրությունը շտկելու համար օգտագործվող մեթոդը: Շտկման համար նախընտրելի է օգտագործել ստանդարտ հանումը՝ հանվում է կամ դեղն ընդունելուց առաջ որոշված՝ էնդոգեն նյութի միջին կոնցենտրացիան կամ АUС-ի միջինը: Երբեմն, երբ դեղապատրաստուկն ընդունելուց հետո էնդոգեն նյութի կոնցենտրացիան էականորեն գերազանցում է ֆոնայինը, էնդոգեն նյութի ֆոնային բաղադրության շտկում չի պահանջվում:

57. Էնդոգեն նյութերի կենսահամարժեքության հետազոտություններում հնարավոր չէ ուղղակիորեն գնահատել փոխանցման էֆեկտի ազդեցությունը, ուստի անհրաժեշտ է պահպանել խիստ զգուշություն՝ դուրսբերման ժամանակահատվածի երկարատեւությունն ընտրելու ժամանակ:

7. Հետազոտվող դոզավորումները

58. Եթե գրանցման ենթակա են մի քանի դոզավորումներ, ապա, կախված դեղապատրաստուկի տարբեր դոզավորումների եւ այլ հատկությունների բաղադրության համամասնությունից, կենսահամարժեքության հետազոտությունը բավարար է անցկացնել մեկ կամ երկու դոզավորումների նկատմամբ: Դոզավորման (դոզավորումների) ընտրությունը կախված է ազդող նյութի ֆարմակոկինետիկ գծայնությունից:

59. Եթե ֆարմակոկինետիկան ոչ գծային է (АUС-ի մեծացումը անհամաչափ է ընդունվող դեղաչափին), ապա համեմատվող դեղապատրաստուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունները որոշելու համար տարբեր դոզավորումների պիտանիությունը կարող է տարբերվել: Ֆարմակոկինետիկայի գծայնությունը ճանաչվում է այն դեպքում, երբ հետազոտվող դոզավորման (կենսահամարժեքության հետազոտության մեջ օգտագործված դոզավորման) համար՝ ճշգրտված դեղաչափով АUС-ի միջինների միջեւ եւ կենսահամարժեքության հետազոտության անցկացում չպահանջող, դոզավորման (դոզավորումների) տարբերությունը չի գերազանցում 25 տոկոսը: Գծայնությունը գնահատելու համար հայտատուն պետք է ուսումնասիրի եւ քննադատաբար գնահատի դոզավորման մասով առկա ամբողջ գիտական գրականությունը: Գծայնությունը հաստատվում է, եթե ճշգրտված դեղաչափով AUC-ի միջինների միջեւ տարբերությունները գտնվում են ±25 տոկոսի սահմաններում:

Եթե համեմատվող դեղապատրաստուկների միջեւ տարբերությունների սահմանման նկատմամբ՝ առավելագույն զգայունություն ունեցող դոզավորումների համար կենսահամարժեքությունը հաստատված է, ապա այլ դոզավորումների հետ in vivo կենսահամարժեքության հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտություն չկա:

Դեղապատրաստուկի տարբեր դոզավորումների համար բիովեյվերի ընդհանուր չափանիշները:

60. Լրացուցիչ դոզավորումների (բիովեյվեր) նկատմամբ կենսահամարժեքության հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտության բացակայության մասին հայտի դեպքում պետք է պահպանվեն հետեւյալ պայմանները:

ա) տարբեր դոզավորումներով դեղապատրաստուկների արտադրական գործընթացը նույնն է.

բ) տարբեր դոզավորումներով դեղապատրաստուկների որակական բաղադրությունը համընկնում է (սույն պահանջը չի վերաբերում ներկանյութերին եւ բուրավետիչ նյութերին).

գ) տարբեր դոզավորումներով դեղապատրաստուկների բաղադրությունը պետք է լինի քանակապես համամասնական՝ ազդող նյութի (ազդող նյութերի) բաղադրության եւ օժանդակ նյութերից յուրաքանչյուրի միջեւ հարաբերությունը համընկնում է բոլոր դոզավորումների համար (սույն պահանջը չի վերաբերում արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների թաղանթներին, դեղապատիճների թաղանթներին, ներկանյութերին եւ բուրավետիչներին): Եթե բացակայում է բաղադրության քանակական համամասնությունը, ապա նշված պայմանը համարվում է կատարված, եթե հետազոտվող դոզավորման եւ դոզավորումների նկատմամբ, որոնց համար չի առաջարկվում անցկացնել կենսահամարժեքության հետազոտություն, պահպանվում են «i» եւ «i» կամ «i» եւ «iii» պայմանները.

i) ազդող նյութի (ազդող նյութերի) բաղադրությունը չի գերազանցում հաբի միջուկի զանգվածի, դեղապատիճի պարունակության զանգվածի 5 տոկոսը.

ii) հաբի միջուկի օժանդակ նյութերի պարունակությունը կամ դեղապատիճի պարունակությունը համընկնում է բոլոր գրանցվող դոզավորումների համար, փոփոխվում է միայն ազդող նյութի պարունակությունը.

iii) լցանյութերի պարունակությունը փոփոխվում է՝ կախված ազդող նյութի պարունակությունից, դիտարկվող դոզավորումների համար միջուկի մնացած օժանդակ նյութերի պարունակությունը կամ դեղապատիճի պարունակությունը մնում է անփոփոխ.

դ) ԼՀԿԹ-ի մասին տվյալները հաստատում են լրացուցիչ կենսահամարժեքության in vivo հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտության բացակայությունը:

Գծային ֆարմակոկինետիկա

61. Եթե սույն կանոնների 60-րդ կետում նկարագրված պայմանները կատարվում են, ապա բավարար է անցկացնել կենսահամարժեքության հետազոտություն մեկ դոզավորման նկատմամբ:

62. Որպես կանոն, կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացվում է ամենամեծ դոզավորման համար: Բարձր լուծելիության պայմանով՝ գծային ֆարմակոկինետիկայով դեղապատրաստուկների համար ազդող նյութի, կենսահամարժեքության հետազոտությունը թույլատրվում է անցկացնել ավելի քիչ դոզավորումների օգտագործմամբ: Ավելի քիչ դոզավորման ընտրությունը նույնպես կարող է հիմնավորվել անվտանգության կամ տանելիության տեսակետից, երբ առողջ կամավորների մոտ ամենամեծ դոզավորման կիրառումն անընդունելի է: Բացի դրանից՝ եթե վերլուծական մեթոդի զգայունությունը թույլ չի տալիս ճշգրիտ չափել կոնցենտրացիան, ապա ամենամեծ դոզավորման ընդունման ժամանակ թույլատրվում է կիրառել ավելի բարձր դեղաչափ (ցանկալի է օգտագործել ամենամեծ դոզավորմամբ մի քանի հաբ): Առավելագույն թերապեւտիկ դեղաչափի գերազանցում թույլատրվում է միայն այն դեպքում, երբ դա լավ է տարվում առողջ կամավորների կողմից եւ բացակայում են այդպիսի դեղաչափով ընդունված դեղապատրաստուկի՝ ըստ աբսորբման կամ լուծելիության աստիճանի, սահմանափակումները:

Ոչ գծային ֆարմակոկինետիկա

63. Եթե թերապեւտիկ ընդգրկույթում ոչ գծային ֆարմակոկինետիկայով դեղապատրաստուկների АUС-ի մեծացման աստիճանն ավելի մեծ է, քան դեղաչափի մեծացման աստիճանը, կենսահամարժեքության հետազոտությունը սովորաբար անցկացվում է ամենամեծ դոզավորման օգտագործմամբ: Ինչպես գծային ֆարմակոկինետիկայով դեղապատրաստուկների դեպքում, ավելի քիչ դոզավորման ընտրությունը կարող է հիմնավորվել անվտանգության եւ տանելիության տեսակետից, երբ ամենամեծ դոզավորման կիրառումը առողջ կամավորների դեպքում անընդունելի է: Վերլուծական մեթոդի ցածր զգայունության հետեւանքով՝ ինչպես գծային ֆարմակոկինետիկայով դեղապատրաստուկների դեպքում, նույնպես թույլատրվում է կիրառել ոչ գծային ֆարմակոկինետիկայով դեղապատրաստուկների ավելի բարձր դեղաչափեր:

64. Այն դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունը, որոնց մոտ թերապեւտիկ ընդգրկույթում АUС-ը ավելի քիչ է մեծանում, քան դեղաչափի համապատասխան մեծացումը, մեծ մասամբ պահանջվում է անցկացնել ամենամեծ եւ ամենափոքր դոզավորումների համար (կամ գծային ընդգրկույթում գտնվող ֆարմակոկինետիկայով դոզավորման համար), այսինքն՝ այդ դեպքում անցկացվում է կենսահամարժեքության 2 հետազոտություն: Եթե ոչ գծայնությունը պայմանավորված չէ ցածր լուծելիությամբ, սակայն բացատրվում է, օրինակ՝ փոխադրողների հագեցմամբ ու պահպանվում են սույն կանոնների 60-րդ կետում նշված պայմանները, եւ համեմատվող դեղապատրաստուկները չեն պարունակում աղեստամոքսային տրակտի մատորիկայի (շարժման) կամ փոխադրող սպիտակուցների վրա ազդող օժանդակ նյութեր, ապա բավարար է անցկացնել ամենաքիչ դոզավորմամբ (կամ գծային ընդգրկույթում գտնվող ֆարմակոկինետիկայով դոզավորմամբ) կենսահամարժեքության հետազոտություն: Այլ դոզավորումների ընտրությունը կարող է հիմնավորվել վերլուծական մեթոդի ցածր զգայունությամբ, երբ ամենաքիչ դոզավորմամբ հետազոտության անցկացումը անհնար է կամ ամենամեծ դոզավորման կիրառումը առողջ կամավորների մոտ անընդունելի է անվտանգության կամ տանելիության տեսակետից:

Եզրային տարբերակների հետազոտություն (բրեկետինգ)

65. Եթե կենսահամարժեքության հետազոտությունն անհրաժեշտ է անցկացնել 2-ից ավելի դեղաչափերի համար, օրինակ՝ բաղադրության համամասնության տարբերությունների հետեւանքով, ապա օգտագործում են եզրային տարբերակների հետազոտության անցկացմամբ սահմանափակվելու հնարավորություն տվող մոտեցում: Եթե ընտրված դեղաչափերը եզրային նշանակություններ են, օրինակ՝ առավելագույն եւ նվազագույն դեղաչափեր կամ բաղադրությամբ առավել կտրուկ տարբերվող դեղաչափեր (այսինքն՝ այլ դեղաչափերի բաղադրության տարբերությունները տեղավորվում են այդ տարբերության մեջ), ապա թույլատրելի է անցկացնել կենսահամարժեքության 2 հետազոտություն:

66. Եթե ոչ գծային աբսորբման կամ բաղադրության համամասնությունից շեղվելու հետեւանքով կենսահամարժեքության գնահատումն անհրաժեշտ է անոթի եւ սննդի ընդունումից հետո իրականացնել 2 դեղաչափի համար՝ բավարար է անոթի եւ սննդի ընդունումից հետո անցկացնել 1 դեղաչափի հետազոտություն: Այլ դեղաչափերի համար անոթի կամ սննդի ընդունումից հետո հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտության բացակայությունը կարող է հիմնավորվել գիտական գրականության եւ (կամ) ֆարմակոկինետիկայի վերաբերյալ այն տվյալներով, որոնք ստացվել են՝ անոթի եւ սննդի ընդունումից հետո անցկացված այլ հետազոտություններից հետազոտվող դոզավորումները ուսումնասիրելիս: Մնացած դոզավորումները հետազոտելու համար հետազոտություններ անցկացնելու պայմանները (անոթի կամ սննդի ընդունումից հետո) ընտրելիս նախապատվությունը տրվում է համեմատվող դեղապատրաստուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերման գործում ամենամեծ զգայունությունն ունեցող պայմաններին:

Համակցված դեղապատրաստուկներ

67. Բոլոր համակցված դեղապատրաստուկների նկատմամբ պետք է կատարվեն սույն կանոններով նախատեսված՝ բաղադրության համամասնության պայմանները: Համակցման յուրաքանչյուր ազդող նյութի բաղադրությունը հաշվարկելիս, մնացած ազդող նյութերը պետք է դիտարկվեն որպես օժանդակ նյութեր: Երկշերտ հաբերի յուրաքանչյուր շերտ կարող է դիտարկվել անկախորեն:

8. Կենսավերլուծական մասի հետազոտության մեթոդոլոգիա

68. Կենսահամարժեքության հետազոտությունների կենսավերլուծական մասը պետք է իրականացվի Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում պատշաճ լաբորատոր գործունեության կանոններին համապատասխան եւ սույն կանոնների 6-րդ հավելվածի համաձայն:

Բավարար մեկնաբանության ենթարկվող՝ հուսալի արդյունքներ ստանալու համար անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել օգտագործվող կենսահամարժեքություն մեթոդները, դրանք ամբողջովին վալիդացնել եւ փաստաթղթավորել: Յուրաքանչյուր վերլուծական պարբերաշրջանում հետազոտության շրջանակներում անհրաժեշտ է որակի հսկողության համար նմուշների օգտագործմամբ մեթոդիկայի պիտանիությունը հաստատել:

69. Ստացված վերլուծական տվյալների ընդունելիությունը եւ արժանահավատությունն ապահովելու համար կենսավերլուծական մեթոդիկայի հիմնական բնութագրերն են՝ ընտրողականությունը, քանակական որոշման ստորին սահմանը, արձագանքման գործառույթը (աստիճանավորման կորի ձեւ), ճշտությունը, ճշգրտությունը եւ կայունությունը:

70. Քանի որ վերլուծվող նյութի՝ հայտնաբերման ենթարկվող կոնցենտրացիան, դեղապատրաստուկն ընդունելուց առաջ պետք է կազմի Сmax-ի 5% եւ ավելի քիչ, մեթոդիկայի քանակական որոշման ստորին սահմանը պետք է ապահովի Сmax-ի ≤5 տոկոսի կոնցենտրացիայի որոշումը (հաշվի առնելով սույն բաժնի 9-րդ ենթաբաժնի պահանջները):

71. Հետազոտության արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է նախատեսել հետազոտվող նմուշների կրկնակի վերլուծություն անցկացնելու հնարավորությունը՝ այդպիսի վերլուծությունը փաստացի սկսելուց առաջ: Սովորական պայմաններում ֆարմակոկինետիկ պատճառներով նմուշների կրկնակի վերլուծությունն անթույլատրելի է, ինչը հատկապես կարեւոր է կենսահամարժեքության հետազոտությունների համար, քանի որ դա կարող է աղավաղել հետազոտության արդյունքները:

Նմուշների վերլուծությունն իրականացնող անձինք չպետք է իմանան սուբյեկտների կողմից ընդունվող հետազոտվող դեղապատրաստուկների մասին:

9. Հետազոտության արդյունքների գնահատում, վերլուծություն եւ ներկայացում

72. Որպես կանոն, կենսահամարժեքության հետազոտություններում ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի համար՝ հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների սերիաների միջեւ քանակական որոշման մեջ տարբերությունների ճշգրտում կատարելն արգելվում է: Սակայն, բացառիկ դեպքերում, այդպիսի ճշգրտումը թույլատրվում է, եթե համեմատման եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկների սերիաների միջեւ տարբերությունները չեն գերազանցում 5 տոկոսը (հաշվի առնելով սույն բաժնի 2-րդ ենթաբաժնի պահանջները): Ճշգրտումը՝ հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկի քանակական որոշման արդյունքների հետ մեկտեղ, անհրաժեշտ է արտացոլել հետազոտության արձանագրության մեջ:

Հետազոտության արդյունքների վերլուծության համար սուբյեկտների ընտրումը

73. Վիճակագրական վերլուծության մեջ հնարավորության դեպքում անհրաժեշտ է ներառել դեղապատրաստուկն ընդունած բոլոր սուբյեկտներին: Սակայն վերլուծության մեջ չպետք է ներառվեն խաչաձեւ հետազոտությանը մասնակցած այն սուբյեկտները, որոնց մոտ բացակայում են ինչպես հետազոտվող դեղապատրաստուկի, այնպես էլ համեմատման դեղապատրաստուկի վերաբերյալ տվյալները, կամ զուգահեռ հետազոտությանը մասնակցած այն սուբյեկտները, որոնց մոտ բացակայում են միակ ժամանակահատվածի տվյալները:

Դեղապատրաստուկն ընդունած բոլոր սուբյեկտների տվյալների մշակումն անհրաժեշտ է իրականացնել միատեսակ մեթոդներով: Հետազոտության արձանագրության մեջ չի թույլատրվում հեռացված սուբյեկտների տվյալները փոխարինելու միակ նպատակով նախատեսել տվյալների վերլուծության մեջ կամավոր «փոխարինողների» ներառումը: Անգամ եթե հետազոտության ընթացքում չեն եղել հետազոտությունից դուրս գալու դեպքեր, ապա անհրաժեշտ է նախատեսել վերլուծության մեջ պատրաստուկն ընդունած բոլոր սուբյեկտների ներառում: Այսպիսով, հիմնական ընտրանքից առանձին կենսահամարժեքության հետազոտության ընթացակարգեր անցնող փոխարինողների ներառում չի թույլատրվում:

74. Համեմատման 2 խմբից ավելի հետազոտությունում (օրինակ՝ 2 համեմատման դեղապատրաստուկներով եռափուլ հետազոտություն կամ չորս փուլային հետազոտություն՝ անոթի ընդունման դեպքում եւ սննդի ընդունումից հետո) յուրաքանչյուր համեմատվող զույգի մասով վերլուծությունն անհրաժեշտ է իրականացնել միայն համեմատվող խմբերին չվերաբերող տվյալները նախապես հեռացնելուց հետո:

Հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությունից սուբյեկտների հեռացման չափանիշներ:

75. Պատահականության սկզբունքով կատարված հետազոտությունների արդյունքները օբյեկտիվ գնահատելու համար անհրաժեշտ է, որ բոլոր սուբյեկտների դիտարկումն ու վարումն իրականացվեն միասնական կանոններով: Այդ կանոնները չպետք է կախված լինեն ընդունվող դեղապատրաստուկից կամ ելքից, ուստի վիճակագրական վերլուծությունից սուբյեկտին հեռացնելու մասին որոշումն անհրաժեշտ է ընդունել նմուշների լաբորատոր վերլուծությունից առաջ:

76. Յուրաքանչյուր պատճառ կարող է լինել սուբյեկտների հեռացման չափանիշ, եթե դա նախապես նկարագրված է հետազոտության արձանագրությունում, իսկ հեռացման մասին որոշումն ընդունված է մինչեւ նմուշների վերլուծության սկիզբը: Սակայն, հետազոտության վիճակարգրական հզորության նվազեցման հետեւանքով, ինչպես նաեւ սուբյեկտների անհրաժեշտ նվազագույն քանակի՝ 12 հոգու առկայության դեպքում, պետք է խուսափել վերջիններին հետազոտությունից հեռացնելուց:

Սուբյեկտներին հետազոտությունից հեռացնելու թույլատրելի չափանիշներն են՝ փսխումը կամ փորլուծը (դիարեան), որոնք կարող են աղավաղել հետազոտվող նյութի կոնցենտրացիայի փոփոխության արդյունքները: Բացառիկ դեպքերում որպես հեռացման չափանիշ կարող է ծառայել այլ դեղապատրաստուկների միաժամանակ կիրառումը:

77. Հետազոտության արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է նախապես նկարագրել սուբյեկտների հեռացման չափանիշները: Եթե ստեղծվել է այնպիսի իրավիճակ, որը մեկնաբանվում է որպես հեռացման չափանիշ, ապա դրա մասին տեղեկություններն անհրաժեշտ է հետազոտության ընթացքում գրառել անհատական գրանցման քարտում: Նախապես սահմանված չափանիշների վրա հիմնված սուբյեկտների հեռացումն անհրաժեշտ է հստակորեն արտացոլել եւ թվարկել հետազոտության հաշվետվության մեջ:

78. Դեղապատրաստուկների ազդեցությունը՝ ֆարմակոկինետիկայի վրա ազդող այլ գործոններից տարանջատվելու անհնարինության պատճառով, տվյալների հեռացումը միայն վիճակագրական վերլուծության հիման վրա կամ ֆարմակոկինետիկ պատճառներով չի թույլատրվում: Այս կանոնի բացառություններն են ՝

ա) այն սուբյեկտները, որոնց պլազմայում համեմատման դեղապատրաստուկի կոնցենտրացիան չի որոշվում կամ որոշվում է միայն չնչին քանակությամբ: Սուբյեկտի մոտ վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիաները ճանաչվում են շատ ցածր, եթե նրա АUС-ը չի գերազանցում համեմատման դեղապատրաստուկի АUС-ի միջին երկրաչափականի 5 տոկոսը (հաշվարկված՝ առանց արտանետումների սուբյեկտի տվյալները հաշվի առնելու): Տվյալների հեռացումն այդ պատճառով թույլատրելի է միայն եզակի դեպքերում եւ, ընդհանուր առմամբ, կասկածի տակ է դնում անցկացված հետազոտության հավաստիությունը (վալիդությունը).

բ) սուբյեկտները՝ վերլուծվող նյութի ոչ զրոյական ելակետային կոնցենտրացիայով, որը գերազանցում է Сmax-ի 5 տոկոսը: Այդպիսի տվյալներն անհրաժեշտ է հեռացնել կենսահամարժեքության հետազոտությունից (սույն ենթաբաժնի «Փոխանցման էֆեկտ» ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան»):

79. Սույն ենթաբաժնում նշված իրավիճակներն արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների նկատմամբ կարող են առաջանալ սուբյեկտների կողմից հետազոտության ռեժիմը չպահպանելու կամ անբավարար մաքրման ժամանակահատվածի դեպքում: Առաջին դեպքում անհրաժեշտ է նախատեսել սուբյեկտի բերանային խոռոչի զննում, համոզվելու համար, որ դեղապատրաստուկը կուլ է տրվել, երկրորդում՝ նախատեսել բավարար մաքրման ժամանակահատված:

Վիճակագրական վերլուծությունից հեռացված սուբյեկտների կենսաբանական նմուշներն անհրաժեշտ է վերլուծել, իսկ դրանց արդյունքները ներկայացնել հետազոտության մասին հաշվետվության մեջ (սույն ենթաբաժնի «Տվյալների ներկայացում» ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան):

80. Սույն կանոնների «Հետազոտության անցկացումը» 4-րդ բաժնի համաձայն AUC(0-t)-ը պետք է ծածկի AUC(0-∞)-ի առնվազն 80 տոկոսը: Այնուամենայնիվ, եթե այս կանոնը չի կատարվում, ապա պետք չէ սուբյեկտներին հեռացնել վիճակագրական վերլուծությունից: Սակայն, եթե ավելի քան 20 տոկոս դեպքերում AUC(0-t)-ը չի ծածկում AUC(0-∞)-ի 80 տոկոսը, ապա պետք է կասկածի տակ դնել այդպիսի հետազոտության արդյունքները: Այդ պահանջը կիրառելի չէ 72 ժամ եւ ավելի տեւողությամբ հետազոտությունների համար, երբ AUC(0-t) -ի փոխարեն օգտագործվում է AUC(0-72 ժ)-ն:

Հետազոտվող պարամետրերը եւ թույլատրելի սահմանները

81. Դեղապատրաստուկի միանգամյա ընդունմամբ կենսահամարժեքության հետազոտություններում հետազոտվող ֆարմակոկինետիկ պարամետրերին են դասվում АUС(0-t)-ը կամ АUС(0-72 ժ)-ը համապատասխանաբար եւ Сmах-ը: Հետազոտվող դեղապատրաստուկի տվյալ պարամետրերի հարաբերությունը համեմատման դեղապատրաստուկի նկատմամբ 90 տոկոսանոց վստահելի միջակայքի դեպքում պետք է ընկած լինի 80,00-125,00 տոկոսի միջակայքում: Ստորակետից հետո միջակայքերի սահմանները կլորացվում են մինչեւ երկուսը:

82. Կոնցենտրացիայի հավասարակշիռ որոշմամբ՝ արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտվող պարամետրերին են վերաբերվում АUС(0-τ)-ը եւ Сmах,ss-ը, որոնք պետք է լինեն նշված միջակայքերի սահմաններում:

83. Եթե որպես կենսաբանական նյութ օգտագործվում է մեզը, ապա Ае(0-t)-ի ցուցանիշը պետք է լինի АUС(0-t)-ի համար նկարագրված միջակայքում, իսկ Rmax-ը՝ Cmax-ի համար միջակայքում:

84. tmax-ի վիճակագրական գնահատական չի պահանջվում: Սակայն, եթե նշվում է, որ արագ ձերբազատումն ունի կլինիկական նշանակություն եւ ազդում է սկիզբ առնող ազդեցության վրա կամ բերում է անցանկալի ռեակցիաների, ապա հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների միջեւ tmax-ի եւ դրա փոփոխականության միջեւ չպետք է տարբերություն լինի:

85. Պետք է նեղացնել նեղ թերապեւտիկ ընդգրկույթով դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության թույլատրելի սահմանները (սույն բաժնի 10-րդ ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան): Сmax-ի բարձր փոփոխականությամբ դեղապատրաստուկների համար՝ համապատասխան հիմնավորման առկայության դեպքում, այդ սահմանները կարող են լայնացվել:

Վիճակագրական վերլուծություն

86. Կենսահամարժեքությունը գնահատելու համար կարեւոր նշանակություն ունի կենսահամարժեքության կեղծ դրական ճանաչման ռիսկի նվազեցումը: Կենսահամարժեքության հետազոտության վիճակագրական վերլուծությունը պետք է հաստատի հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների միջեւ կլինիկապես նշանակալի տարբերության փոքր հավանականությունը: Վիճակագրական մշակման ընթացակարգերը պետք է նախապես որոշել արձանագրության մեջ տվյալների հավաքումն սկսելուց առաջ:

87. Հետազոտվող դեղապատրաստուկի եւ համեմատման դեղապատրաստուկի հետազոտվող ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի երկրաչափական միջինների հարաբերության համար, որպես կենսահամարժեքության հիմնական ցուցանիշ, օգտագործում են 90 տոկոսանոց վստահելի միջակայքեր: Այդպիսի մոտեցումը հավասարազոր է յուրաքանչյուր թեստի համար 5 տոկոսանոց նշանակալիության մակարդակի դեպքում կենսահամարժեքության բացակայության մասին (կենսաբանորեն ոչ համարժեքության մասին) զրոյական հիպոթեզի 2 միակողմանի ստուգումներին:

88. Հետազոտվող ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի համեմատումն անցկացնում են դիսպերսիոն վերլուծության օգնությամբ (ANOVA): Դրա համար նախապես անցկացնում են տվյալների լոգարիթմական վերակազմավորում (տասնորդական կամ բնական լոգարիթմերի հիմքով): Ինչից հետո անցկացնում են դիսպերսիոն վերլուծություն եւ դրա արդյունքների հիման վրա՝ համեմատվող դեղապատրաստուկների միջեւ տարբերությունները փնտրելու համար կառուցում են վստահելի միջակայքեր (լոգարիթմային սանդղակում): Ելակետային (չվերակազմավորված) չափման միավորներում միջինների հարաբերության համար ցանկալի վստահելի միջակայքեր կառուցելու համար ստացված վստահելի միջակայքերը ենթարկվում են հակառակ վերակազմավորման: Վիճակագրական վերլուծության ոչ պարամետրային մեթոդների օգտագործում չի թույլատրվում:

89. Հետազոտության արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է նախատեսել վերլուծության կոնկրետ վիճակագրական մոդելի ընտրությունը: Վիճակագրական վերլուծությունը պետք է հաշվի առնի հետազոտվող փոփոխականի վրա ազդելու կարողությամբ փոփոխականության աղբյուրները: Դիսպերսիոն վերլուծության այդպիսի մոդելի մեջ ընդունված է օգտագործել այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք հաջորդականությունը, հաջորդականության սուբյեկտը, ժամանակահատվածը եւ դեղապատրաստուկն են: Այս բոլոր գործոնների վերաբերյալ պետք է օգտագործել ֆիքսված՝ այլ ոչ թե պատահական էֆեկտներ:

90. Ընդհանուր սկզբունքը μТ-μR մեծության համար 90 տոկոսանոց՝ ֆարմակոկինետիկ կենսահամարժեքության մասին եզրակացություն անելու հնարավորություն տվող վստահելի միջակայք կառուցելու մեջ է, եթե տվյալ վստահելի միջակայքը գտնվում է կենսահամարժեքության ճանաչման ընդունված սահմաններում:

Եթե դա պահանջվում է՝ համանման ընթացակարգ ցանկալի է օգտագործել հետազոտության արդյունքում հավասարակշիռ վիճակում ստացված պարամետրերը համեմատելու կամ մեզի հետ գումարային դուրսբերման համար:

91. Հարկավոր է ներկայացնել նաեւ tmax-ի ցուցանիշի համար նկարագրական վիճակագրությունը: Եթե tmax -ը համարվում է կլինիկապես նշանակալի՝ կլինիկապես նշանակալի տարբերությունները բացառելու համար, հարկավոր է համեմատել հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների միջեւ tmax-ի միջին արժեքը եւ ընդգրկույթը: Հազվադեպ է պահանջվում ֆորմալ վիճակագրական համեմատություն: Սովորաբար, tmax-ի համար անհրաժեշտ վիճակագրական հզորությունն ստանալու համար ընտրանքի չափը չի հաշվարկվում: Եթե tmax պարամետրը ենթարկվելու է վիճակագրական վերլուծության, ապա ուսումնասիրությունը պետք է հիմնվի ոչ պարամետրային մեթոդների վրա եւ անցկացվի չփոխակերպված տվյալների օգտագործմամբ: tmax-ի գնահատման ճշգրտությունը բարձրացնելու համար անհրաժեշտ է ակնկալվող առավելագույն կոնցենտրացիաներին նման նմուշների բավարար քանակություն վերցնել: (t½) վերացման փուլը նկարագրող ցուցանիշների համար անհրաժեշտ է միայն նկարագրական վիճակագրություն:

92. Խիստ առանձնացվող արժեքների (արտանետումների) հետ աշխատանքը անցկացվում է սույն բաժնի՝ «Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունից սուբյեկտին հեռացնելու չափանիշները» ենթաբաժնում շարադրված պահանջներին համապատասխան: Միայն վիճակագրական կամ ֆարմակոկինետիկ բնույթի պատճառներով տվյալների հեռացումն անթույլատրելի է:

Հետազոտություններ մի քանի խմբերում

93. Եթե խաչաձեւ հետազոտությունն անցկացվել է սուբյեկտների երկու եւ ավելի խմբերում, այսինքն՝ տեղի է ունեցել ամբողջ ընտրանքի բաժանում մի քանի խմբերի, որոնցից յուրաքանչյուրը սկսում է մասնակցել հետազոտությանը տարբեր օրերի (օրինակ, եթե լոգիստիկական նկատառումնետից ելնելով՝ կլինիկական կենտրոնում միաժամանակ կարելի է անցկացնել սահմանափակ սուբյեկտների մասնակցությամբ հետազոտություն), ապա հետազոտության բազմախմբային բնույթն արտացոլելու համար անհրաժեշտ է ձեւափոխել վիճակագրական մոդելը: Մասնավորապես, մոդելի մեջ անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն փաստը, որ առաջին խմբի համար ժամանակահատվածները տարբերվում են երկրորդ (եւ հաջորդող) խմբերի համար ժամանակահատվածներից:

94. Եթե հետազոտությունն անցկացված է երկու եւ ավելի խմբերում, եւ այդ խմբերն ուսումնասիրվել են տարբեր կլինիկական կենտրոններում կամ միեւնույն կենտրոնում, սակայն բաժանված են եղել երկար ժամանակահատվածով (օրինակ՝ ամիսներով), ապա կասկած է առաջանում այդ խմբերում ստացված արդյունքները մեկ վերլուծության մեջ ներառելու հնարավորության վերաբերյալ: Այդպիսի իրավիճակներն անհրաժեշտ է քննարկել լիազորված մարմնի հետ:

Եթե լոգիստական նկատառումներից ելնելով հետազոտություններն առաջարկվում է անցկացնել մի քանի խմբերում, ապա դրա մասին անհրաժեշտ է պարզ նշել հետազոտության արձանագրության մեջ, ընդ որում՝ եթե հաշվետվության մեջ բացակայում են հետազոտության բազմախմբային բնույթը հաշվի առնող վիճակագրական վերլուծության արդյունքները, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել այդպիսի արդյունքների բացակայության գիտական հիմնավորումներ:

Փոխանցման էֆեկտները

95. Ստուգման արդյունքները չի թույլատրվում օգտագործել փոխանցման էֆեկտի նկատմամբ՝ վերլուծության վրա ազդող ՝ որեւիցե որոշումներ ընդունելու համար (օրինակ՝ հետազոտության միայն առաջին փուլից ստացված տվյալների վերլուծություն): Փոխանցման հավանականությունը կարող է ուղղակիորեն հաշվի առնվել հետազոտության երկրորդ փուլում՝ կենսաբանական հեղուկի նմուշը ընտրելիս դեղապատրաստուկն ընդունելուց առաջ (եւ, եթե կիրառելի է, ապա հաջորդ փուլերում)

96. Եթե դեղապատրաստուկն ընդունելուց առաջ կոնցենտրացիան գերազանցում է Сmax-ի 5տոկոսը, ապա տվյալ ժամանակահատվածում սուբյեկտից ստացված տեղեկությունները հեռացվում են վիճակագրական վերլուծությունից: Դա նշանակում է, որ երկփուլ հետազոտության շրջանակներում այդպիսի սուբյեկտը դուրս է գալիս վերլուծությունից: Հետազոտության շարունակելը համարվում է անընդունելի, եթե պարզվում է, որ վերլուծության ենթակա սուբյեկտների քանակը 12-ից ցածր է: Տվյալ մոտեցումը կիրառելի չէ էնդոգեն միացությունների հետազոտության համար:

Կենսահամարժեքության հետազոտության երկփուլ բովանդակային պլանը

97. Կենսահամարժեքության հետազոտությունը թույլատրվում է անցկացնել երկու փուլով: Առաջին փուլում հետազոտությունն ստացված արդյունքների վերլուծությամբ անցկացվում է սկզբնական (առաջնային) խմբի հետ: Եթե կենսահամարժեքությունը չի հաստատվում, ապա կարելի է հավաքել լրացուցիչ խումբ եւ միավորել երկու խմբերում վերջնական վերլուծության համար ստացված արդյունքները: Եթե ընտրված է այդպիսի մոտեցում, ապա ամբողջ հետազոտության համար I-ին տեսակի սխալի հավանականությունն անփոփոխ պահելու համար պետք է ձեռնարկել որոշակի միջոցներ, ընդ որում՝ հետազոտությունը կանգնեցնելու վիճակագրական չափանիշներն անհրաժեշտ է հստակ սահմանել դրա սկսելուց առաջ: Առաջին փուլի ընթացքում ստացված տվյալների վերլուծությունը կարելի է դիտարկել որպես միջանկյալ, եւ երկու վերլուծություններն անհրաժեշտ է անցկացնել ըստ ճշտված նշանակալիության մակարդակների: Վստահելի միջակայքերի համար հարկավոր է օգտագործել ոչ պակաս, քան 90 տոկոսին հավասար ճշտված հավանականությունը: Օրինակ՝ առաջին փուլում երկու վերլուծությունների համար եւ առաջին ու երկրորդ փուլերի միասնական տվյալների համար վստահելի միջակայքերի 94,12-ական տոկոսի օգտագործումն ընդունելի կլինի, սակայն գոյություն ունեն բազմաթիվ այլ տարբերակներ, եւ ընտրությունը, թե կարեւորության որ մակարդակը (α օգտագործել միջանկյալ վերլուծության համար՝ հովանավորի արտոնությունն է: Նշանակության ճշտված մակարդակի հետ մեկտեղ՝ արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է նախապես նկարագրել հետազոտության երկփուլ բովանդակային պլանը:

98. Երկու փուլերի ընթացքում ստացված միասնական տվյալները վերլուծելիս «փուլ» ֆակտորն անհրաժեշտ է ներառել դիսպերսիոն վերլուծության մեջ:

Տվյալների ներկայացում

99. Համեմատվող դեղապատրաստուկներից յուրաքանչյուրի համար նկարագրային վիճակագրության հետ մեկտեղ անհրաժեշտ է ներկայացնել անհատական կոնցենտրացիաների եւ ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի արժեքները՝ ներառյալ երկրաչափական միջինը, մեդիանան, թվաբանական միջինը, ստանդարտ շեղումը, փոփոխականության գործակիցը, առավելագույն եւ նվազագույն արժեքները: «Կոնցենտրացիա-ժամանակ» անհատական կորերը հարկավոր է ներկայացնել գծային եւ լոգարիթմական սանդղակներով: Անհրաժեշտ է նկարագրել ելակետային տվյալներից ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի ստացման մեթոդն ու վերջնական լոգարիթմական փուլում այն կետերի քանակը, որոնք օգտագործվել են վերջնական վերացման արագության հաստատունի գնահատման համար (որն օգտագործվում է AUC(0-∞)-ի հավաստի գնահատման համար):

100. Որպես ուսումնասիրված ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի վիճակագրական վերլուծության հիմնական արդյունքներ՝ հարկավոր է նշել կետային գնահատականներ եւ միջին արժեքների հարաբերությունների համար 90 տոկոսանոց վստահելի միջակայքեր:

Հարկավոր է նաեւ կցել դիսպերսիոն վերլուծության վերջնական աղյուսակները՝ ներառյալ օգտագործված մոդելում բոլոր էֆեկտներին վերաբերող վիճակագրական թեստերի արդյունքները:

101. Հաշվետվությունն անհրաժեշտ է մանրամասնել այնքան, որպեսզի կարելի լինի վերարտադրել ֆարմակոկինետիկ եւ վիճակագրական վերլուծությունները, այսինքն՝ դեղապատրաստուկն ընդունելուց հետո ներառել նմուշների ընտրման ճիշտ ժամանակը, վերլուծվող նյութերի կոնցենտրացիաները, հետազոտության յուրաքանչյուր փուլում յուրաքանչյուր սուբյեկտի ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի արժեքներն ու պատահական բաշխման սխեման:

102. Անհրաժեշտ է մանրամասնորեն նկարագրել հետազոտությունից սուբյեկտների դուրս գալու եւ հեռացման բոլոր դեպքերը: Հնարավորության դեպքում, յուրաքանչյուր այդպիսի սուբյեկտի համար առանձին փաստաթղթում անհրաժեշտ է ներկայացնել կոնցենտրացիայի եւ ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի մասին տվյալները, սակայն չներառել դրանք ընդհանուր վիճակագրական վերլուծության մեջ:

Վալիդացման հաշվետվության հետագա ձեւավորման համար կենսավերլուծական մեթոդն անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել մինչեւ հետազոտության սկիզբը (նախնական վալիդացում): Կենսահամարժեքության հաշվետվությունն անհրաժեշտ է ներկայացնել կենսահամարժեքության հետազոտության վերջնական հաշվետվության կազմում: Այն պետք է ներառի օգտագործված կենսահամարժեքության մեթոդիկայի համառոտ նկարագրությունը, բոլոր աստիճանավոր լուծույթների (ստանդարտների) եւ որակի վերահսկողության համար նմուշների արդյունքները: : Անհրաժեշտ է ներկայացնել քրոմատագրերի կամ՝ բոլոր աստիճանավորման լուծույթների (ստանդարտների) եւ որակի վերահսկողության համար նմուշների, ինչպես նաեւ փորձարկվող (ակտիվ) նմուշների համար՝ կոնցենտրացիաների ամբողջ դիապազոնն ընդգրկող այլ ելակետային տվյալների բավարար քանակություն, (բոլոր քրոմատագրերը եւ այլ ելակետային տվյալներ ոչ պակաս, քան 20 տոկոս սուբյեկտներից՝ որակի վերահսկողության համար համապատասխան նմուշներով եւ նշված սուբյեկտներին վերաբերող աստիճանավորման լուծույթներով/ցիկլերի ստանդարտներով):

103. Եթե որոշակի դեղապատրաստուկի որոշակի դոզավորման նկատմամբ անցկացված են մի քանի հետազոտություններ, որոնց մի մասը հաստատում է դրա կենսահամարժեքությունը, իսկ մյուսը՝ ոչ, ապա տվյալների ամբողջականությունն անհրաժեշտ է դիտարկել որպես մեկ ամբողջություն: Պետք է հաշվի առնել միայն սույն կանոնների III մասում նշված հետազոտությունները: Կենսահամարժեքությունը հաստատող հետազոտությունների առկայությունը պատճառ չէ՝ չդիտարկելու այն հետազոտությունները, որոնցում դա հաստատված չէ: Հայտատուն պարտավոր է վերլուծել բոլոր արդյունքները եւ հիմնավորել կենսահամարժեքության առկայությունը: Ի լրումն առանձին հետազոտությունների՝ հնարավորության դեպքում որպես այլընտրանք թույլատրվում է անցկացնել բոլոր հետազոտությունների ընդհանրացված վերլուծությունը: Անթույլատրելի է ընդհանրացնել կենսահամարժեքությունը չհաստատող հետազոտությունները, եթե կենսահամարժեքությունը հաստատող հետազոտությունները բացակայում են:

10. Նեղ թերապեւտիկ ընդգրկույթով դեղապատրաստուկներ

104. Նեղ թերապեւտիկ ընդգրկույթով դեղապատրաստուկների AUC-ի համար թույլատրելի միջակայքը պետք է նեղացնել մինչեւ 90,00-111,11 տոկոսը: Քանի որ վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիայի արդյունավետության, անվտանգության եւ դիտանցման տեսակետից Сmax-ը զբաղեցնում է հատուկ տեղ, տվյալ պարամետրի համար թույլատրելի միջակայքը պետք է նեղացնել մինչեւ 90,00-111,11 տոկոսը: Հնարավոր չէ բերել սպառիչ սահմանում նեղ թերապեւտիկ ընդգրկույթով դեղապատրաստուկների համար, ուստի ազդող նյութն այդ խմբին վերագրելու որոշումը պետք է ընդունել՝ ելնելով դեղապատրաստուկի ազդեցության եւ ընդունման կլինիկական առանձնահատկություններից (անհրաժեշտության դեպքում` ներգրավելով Միության անդամ պետությունների լիազորված մարմինների փորձագետներին եւ (կամ) Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովին կից՝ Դեղամիջոցների հարցերով փորձագիտական կոմիտեին):

11. Բարձր փոփոխականությամբ դեղապատրաստուկներ

105. Եթե ֆարմակոկինետիկ պարամետրի ներանհատական փոփոխականությունը գերազանցում է 30 տոկոսը, ապա այդպիսի դեղապատրաստուկները ճանաչվում են որպես բարձր փոփոխական: Եթե հայտատուն կարծում է, որ դեղապատրաստուկը արագության եւ (կամ) աբսորբման աստիճանի մասով կարող է ունենալ բարձր փոփոխականություն, ապա խորհուրդ է տրվում հետազոտություններն անցկացնել կրկնակի (ռեպլիկատիվ) խաչաձեւ բովանդակային պլանով:

106. Բարձր փոփոխականությամբ դեղապատրաստուկները, որոնց համար Cmax-ի ավելի բարձր տարբերությունը համարվում է կլինիկապես ոչ նշանակալի (խիստ կլինիկական հիմնավորմամբ հաստատված), դրա գնահատումը կարող է իրականացվել ընդլայնված միջակայքերի հիման վրա: Այդ դեպքում Cmax-ի համար ընդունելիության չափանիշը կարող է ընդլայնվել մինչեւ 69,84-143,19 տոկոսը: Ընդունելիության չափանիշն ընդլայնելու նպատակներով կենսահամարժեքության հետազոտության բովանդակային պլանը պետք է լինի կրկնակի եւ դրանում անհրաժեշտ է հաստատել, որ համեմատման դեղապատրաստուկի Cmax-ի փոփոխականությունը հետազոտության մեջ իսկապես գերազանցում է 30 տոկոսը: Հայտատուն պետք է ապացուցի, որ հաշվարկված ներանհատական փոփոխականությունը հավաստի է, այլ ոչ թե պայմանավորված է արտանետումներով: Թույլատրելի միջակայքն ընդլայնելու հնարավորությունը անհրաժեշտ է նախապես որոշել հետազոտության արձանագրության մեջ:

107. Միջակայքի ընդլայնման աստիճանի սահմանումը հիմնված է կենսահամարժեքության հետազոտության արդյունքներով ստացված ներանհատական փոփոխականության հիման վրա՝ կենսահամարժեքության միջին մասշտաբացման մեթոդի (scaled average bioequivalence) օգտագործմամբ՝ հետեւյալ բանաձեւի համաձայն:

[U, L] =,

որտեղ՝

U՝ պիտանիության միջակայքի վերին սահմանն է.

L՝ պիտանիության միջակայքի ստորին սահմանն է.

k՝ 0,760 արժեքը ընդունած՝ ռեգուլատոր (կարգավորիչ) հաստատունն է.

` համեմատվող դեղապատրաստուկի Сmax-ի լոգարիթմորեն վերարտադրված արժեքների ստանդարտ ներանհատական շեղումներ:

108. Բերված աղյուսակում ներկայացված են սույն կանոնների 107-րդ կետում նկարագրված մեթոդոլոգիայի հիման վրա հաշվարկված կենսահամարժեքության ճանաչման միջակայքերի սահմանները՝ կախված դեղապատրաստուկի ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի փոփոխականության աստիճանի տարբերությունից:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ներանհատական CV (%)\* | Ստորին սահման | Վերին սահման |
| 30 | 80.00 | 125.00 |
| 35 | 77.23 | 129.48 |
| 40 | 74.62 | 134.02 |
| 45 | 72.15 | 138.59 |
| ≥50 | 69.84 | 143.19 |

Ծանոթագրություն՝ \*СV(%) = 100

109. Ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի երկրաչափական միջինների հարաբերությունը պետք է ընկած լինի 80,00-125,00% սահմաններում:

Ներանհատական փոփոխականության հիման վրա կենսամատչելիության ընդունելի սահմանների ընդլայնումը չի տարածվում AUC-ի վրա, որի սահմանները, անկախ փոփոխականությունից, պետք է սահմանափակված լինեն 80,00-125,00% միջակայքով:

110. Կրկնակի բովանդակային պլանի դեպքում օգտագործում են հետազոտության 3 կամ 4 փուլերով խաչաձեւ սխեմա:

IV. In vitro լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստ

111. ԼՀԿԹ-ի կատարման մեթոդիկան եւ նմանության գործոնի (զուգամիտության, f2- չափանիշների) օգտագործման հիմնական պահանջները պետք է համապատասխանեն սույն կանոնների թիվ 5 հավելվածում նշված պահանջներին:

1*. I*n vitroլուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստը՝ որպես կենսահամարժեքության հետազոտության լրացում

112. Անհրաժեշտ է ներկայացնել այն հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների սերիաների ԼՀԿԹ-ի արդյունքները, որոնք օգտագործվել են կենսահամարժեքության հետազոտությունում՝ երեք տարբեր բուֆերային միջավայրերում (սովորաբար pH 1,2; 4,5 եւ 6,8 դեպքում) եւ դեղապատրաստուկի բացթողման հետազոտություններում օգտագործման ենթակա միջավայրում ( որակի վերահսկման համար մասնագրում ներառվող միջավայր (դեղապատրաստուկի որակի վերահսկման նորմատիվ փաստաթուղթ)): Որոշ դեղաձեւերի, օրինակ՝ բերանի խոռոչում մանրացող հաբերի, հետազոտությունն անցկացնում են տարատեսակ պայմաններում: Հետազոտության արդյունքների մասին հաշվետվությունը հարկ է ներկայացնել ժամանակի ընթացքում լուծված քանակության բաժնի պրոֆիլի տեսքով՝ նշելով միջին արժեքները եւ ընդհանրացված վիճակագրությունները:

113. Այլ հիմնավորումների բացակայության դեպքում հետազոտվող դեղապատրաստուկի՝ ըստ «Լուծում» ցուցանիշի, որակի վերահսկման համար մասնագրերը (դեղապատրաստուկի որակի հսկողության նորմատիվ փաստաթուղթ) պետք է կազմել համեմատման դեղապատրաստուկի հետ իր կենսահամարժեքությունը հաստատած հետազոտվող դեղապատրաստուկի սերիայի՝ լուծման պրոֆիլի հիման վրա (սույն կանոնների թիվ 5 հավելվածի պահանջներին համապատասխան):

Եթե տարատեսակ սերիաների հետ անցկացված ԼՀԿԹ-ի արդյունքները չեն հաստատում վաղ in vivo հետազոտություններում ապացուցված կենսահամարժեքությունը, ապա հենվում են in vivo հետազոտությունների արդյունքների վրա: Սակայն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել եւ բացատրել այդպիսի անհամապատասխանության պատճառները:

2. Լրացուցիչ դոզավորումների բիովեյվերի նպատակներով՝ լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստ

114. Կենսահամարժեքության լրացուցիչ in vivo հետազոտություններ չանցկացնելու հիմնավորվածությունն անհրաժեշտ է հաստատել պատշաճ կերպով կատարված ԼՀԿԹ-ով: Եթե այլ բան նշված չէ, ապա լուծելիությունն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել pH-ի (սովորաբար pH 1,2; 4,5 եւ 6,8 դեպքում) տարատեսակ արժեքներով: Ներկայացված բոլոր սերիաների համար անհրաժեշտ է հաստատել լրացուցիչ դոզավորումների եւ կենսահամարժեքության հետազոտության մեջ բոլոր պայմաններում օգտագործված սերիաներից դոզավորումների միջեւ լուծելիության in vitro պրոֆիլների համադրությունը (հաշվի առնելով սույն կանոնների 5-րդ հավելվածում նշված պահանջները):

115. pH այն արժեքների դեպքում, որոնց ժամանակ դոզավորումներից ոչ մեկի համար չի հաջողվում հասնել լրիվ լուծելիության, դոզավորումների միջեւ ԼՀԿԹ-ի անցկացման պայմանները կարող են տարբերվել: Սակայն, ապացուցելու համար, որ դա պայմանավորված է ազդող նյութի, այլ ոչ թե դեղաձեւի հատկություններով, անհրաժեշտ է համեմատություն անցկացնել համեմատման դեղապատրաստուկի համապատասխան դեղաչափի հետ: Բացի դրանից, հայտատուն իրավասու է հաստատելու միատեսակ դոզաների համար պրոֆիլների համադրելիությունը (օրինակ՝ 5 մգ դոզավորման երկու հաբերի եւ 10 մգ դոզավորման մեկ հաբի միջեւ):

V. Հաշվետվություն հետազոտության վերաբերյալ:

1. Հաշվետվություն կենսահամարժեքության հետազոտության վերաբերյալ

116. Կենսահամարժեքության վերաբերյալ հաշվետվությունը պետք է պարունակի հետազոտության արձանագրության, հետազոտության անցկացման եւ դրա վերլուծության վերաբերյալ բոլոր անհրաժեշտ տեղեկությունները: Հաշվետվությունը պետք է կազմվի եւ ստորագրվի հետազոտողի կողմից՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող Միության պատշաճ կլինիկական գործունեության կանոնների թիվ 1 հավելվածին եւ սույն կանոնների թիվ 7 հավելվածին համապատասխան: Կենսահամարժեքության հետազոտության վերաբերյալ հաշվետվության կառուցվածքը պետք է համապատասխանի սույն կանոնների թիվ 7 հավելվածին:

Հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է նշել պատասխանատու հետազոտողների անունները եւ ազգանունները, դրանց աշխատավայրը, հետազոտության անցկացման վայրը եւ տեւողությունը, սերտիֆիկատները կամ աուդիտի արդյունքներով կազմված եզրակացությունները (առկայության դեպքում):

117. Հաշվետվությունը պետք է պարունակի համեմատման դեղապատրաստուկի ընտրությունը սույն կանոնների III բաժնի 2-րդ հավելվածի պահանջներին համապատասխանելու վերաբերյալ հաստատումը: Մասնավորապես, անհրաժեշտ է նշել դրա առեւտրային անվանումը, դոզավորումը, դեղաձեւը, սերիայի, համարը, արտադրողին, պիտանիության ժամկետը եւ համեմատման դեղապատրաստուկի ձեռքբերման երկիրը:

118. Հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է նշել սերիայի անվանումը, բաղադրությունը, չափը եւ համարը, հետազոտվող դեղապատրաստուկի արտադրության ամսաթիվը եւ, հնարավորության դեպքում, պիտանիության ժամկետի ավարտման ամսաթիվը:

Հետազոտության մեջ օգտագործված՝ հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների վերլուծության սերտիֆիկատները հավելվածի տեսքով կցվում են հաշվետվությանը:

119. Կոնցենտրացիաների, ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի եւ վիճակագրական վերլուծության արդյունքների վերաբերյալ տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներկայացնել սույն կանոնների III բաժնի 9-րդ ենթաբաժնի՝ «Տվյալների ներկայացում» ենթաբաժնով նախատեսված ծավալով: Ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի կրճատումը նշվում է թիվ 8 հավելվածին համապատասխան:

2. Գրանցման դոսյեի կազմում կենսահամարժեքության հետազոտության արդյունքներին ներկայացվող այլ պահանջներ

120. Հայտատուն պետք է ներկայացնի իր կողմից ստորագրված պաշտոնական փաստաթուղթ, որը հաստատում է, որ կենսահամարժեքության հետազոտության մեջ ուսումնասիրված դեղապատրաստուկի եւ գրանցմանը ներկայացված դեղապատրաստուկի քանակական կազմն ու արտադրության տեխնոլոգիան չեն տարբերվում: Անհրաժեշտ է կցել լուծելիության համեմատական պրոֆիլները (սույն կանոնների IVբաժնին եւ թիվ 7 հավելվածին համապատասխան):

Կենսավերլուծական մեթոդի վալիդացման մասին հաշվետվությունը եւ թիվ 6 հավելվածի պահանջներին համապատասխան պատրաստված վերլուծական հաշվետվությունն անհրաժեշտ է ներառել դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի 5-րդ մոդուլում:

121. Ըստ հարցման՝ անհրաժեշտ է ներկայացնել տվյալներ (օրինակ՝ էլեկտրոնային տեքստային ֆայլի տեսքով՝ ստորակետներով կամ բացատներով տարանջատված տվյալներով կամ Excel ձեւաչափի ֆայլով, կամ այլ ձեւաչափով՝ լիազորված անձի հետ համաձայնեցմամբ), որոնք բավարար են ֆարմակոկինետիկ եւ վիճակագրական վերլուծությունը վերարտադրելու համար, ներառյալ նմուշառման ժամանակի, դեղապատրաստուկի կոնցենտրացիայի, պատահական բաշխման յուրաքանչյուր փուլում եւ սխեմայում յուրաքանչյուր սուբյեկտի ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի արժեքների մասին տվյալները:

VI. Գրանցման դոսյեի մեջ փոփոխություններ կատարելիս հետազոտությունների ծավալը

122. Վաղ հավանություն ստացած՝ կենսամատչելիության վրա ազդեցություն գործելու կարողությամբ բաղադրությունը կամ արտադրության տեխնոլոգիան փոփոխելիս՝ անցկացվում են in vivo կենսահամարժեքության հետազոտություններ՝ եթե այլ տվյալներ ներկայացված չեն: Յուրաքանչյուր ներկայացված հիմնավորում պետք է հիմնվի ընդհանուր, մասնավորապես, սույն կանոնների թիվ 4 հավելվածում նշված սկզբունքների վրա, կամ in vitro – in vivo (Ա աստիճան) ընդունելի հարաբերակցության սահմանման դեպքում (IVIVC):

Եթե փոփոխված դեղապատրաստուկի կենսահամարժեքությունն ավելի վաղ ուսումնասիրված է ու in vivo ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի եւ in vitro լուծելիության կինետիկայի միջեւ սահմանված է ընդունելի (Ա աստիճանի) հարաբերակցություն՝ փոփոխված դեղապատրաստուկի եւ հարաբերակցությունը սահմանելու համար օգտագործված փորձարկման միեւնույն պայմաններում ավելի վաղ հաստատվածի միջեւ in vitro լուծելիության պրոֆիլի համադրելիության դեպքում, ապա կենսահամարժեքության հետազոտություն անցկացնել չի պահանջվում (թիվ 5 հավելվածին համապատասխան):

123. Վերարտադրված դեղապատրաստուկներ չհանդիսացող դեղապատրաստուկների գրանցման դոսյեի մեջ փոփոխություններ կատարելու դեպքում (օրինակ՝ օրիգինալ, նոր համադրություններ, լավ ուսումնասիրված կիրառություն), կենսահամարժեքության հետազոտության եւ ԼՀԿԹ.ի անցկացման համար որպես համեմատման դեղապատրաստուկ ծառայում է ավելի վաղ հավանության արժանացած՝ նախկին բաղադրությամբ, արտադրության վայրով, փաթեթվածքով եւ այլն, դեղապատրաստուկը:

124. Վերարտադրված կամ հիբրիդային դեղապատրաստուկի դոսյեի մեջ փոփոխություններ կատարելիս, կենսահամարժեքությունը հետազոտելու համար որպես համեմատվող դեղապատրաստուկ (կոմպարատոր, հսկողություն) օգտագործվում է շուկայում առկա համեմատման դեղապատրաստուկի սերիան: Եթե դեղապատրաստուկը շուկայում բացակայում է, ապա, համապատասխան հիմնավորման ներկայացմամբ, համեմատությունը թույլատրվում է իրականացնել ավելի վաղ հավանության արժանացած բաղադրության հետ (վերարտադրված կամ հիբրիդային դեղապատրաստուկի): Կենսահամարժեքության հետազոտություն չպահանջող փոփոխությունների դեպքում հարկ է ղեկավարվել դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտի՝ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերի առաջարկներով եւ պահանջներով:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 1

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների

**ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ**

դեղապատրաստուկների տարբեր դեղաձեւերի կենսահամարժեքության հետազոտության

I. Ընդհանուր դրույթներ

Եթե, համեմատման դեղապատրաստուկի հետ համեմատած, հետազոտվող դեղապատրաստուկը պարունակում է այլ աղ, բարդ եթեր, ստերեոիզոմեր կամ դրանց խառնուրդը, այլ համալիր միացություն կամ ազդող նյութի ածանցյալ, ապա կենսահամարժեքությունն անհրաժեշտ է հաստատել in vivo կենսաhամարժեքության հետազոտությունների օգնությամբ: Սակայն, եթե հետազոտվող դեղապատրաստուկի ազդող նյութը նույնական է համեմատման դեղապատրաստուկի ազդող նյութին (կամ պարունակում է Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների (այսուհետ համապատասխանաբար՝ Հանձնաժողով, Միություն, կենսահամարժեքության հետազոտության կանոններ) թիվ 4 հավելվածի III մասում սահմանված նման հատկություններով աղեր), ապա ստորեւ ու Կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների թիվ 4 հավելվածում նկարագրված որոշ դեպքերում in vivo կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում:

II. Արագ ձերբազատմամբ համակարգային ազդեցության ներքին ընդունման դեղաձեւեր

«Բիովեյվեր» ընթացակարգի համար պայմանների բացակայության դեպքում (Կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների թիվ 4 հավելվածով սահմանված պահանջներին համապատասխան), ներքին ընդունման այնպիսի դեղաձեւերի մասով, ինչպիսիք հաբերը, պատիճները եւ կախույթներն (սուսպենզիաները) են, անհրաժեշտ է անցկացնել կենսահամարժեքության հետազոտություններ: Բերանի խոռոչում դիսպերսվող (մանրացող) հաբերի եւ ներքին ընդունման լուծույթների նկատմամբ կիրառվում են ստորեւ նկարագրված հատուկ պահանջները:

III. Բերանի խոռոչում դիսպերսվող հաբեր

Բերանի խոռոչում դիսպերսվող հաբերը (այսուհետ՝ ԽԴՀ) նախատեսված են բերանում արագ լուծվելու համար: Եթե ազդող նյութը նույնպես լուծվում է թքի մեջ եւ կարող է ներծծվել բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի միջոցով, ապա կարեւոր գործոններ են համարվում դեղապատրաստուկի ընդունման եւ լորձաթաղանթի հետ դրա շփման ժամանակը: Թաղանթով պատված ԽԴՀ-ներից ձերբազատված ազդող նյութը կուլ տալուց հետո՝ կախված դեղապատրաստուկի բաղադրությունից, ներծծումը տեղի է ունենում նույնպես աղեստամոքսային տրակտում: Եթե հնարավոր է հաստատել, որ ազդող նյութը չի ներծծվում բերանի խոռոչից, այլ այն անհրաժեշտ է կուլ տալ աղեստամոքսային տրակտից աբսորբվելու համար, ապա դեղապատրաստուկը կարող է բավարարել «բիովեյվեր» ընթացակարգի չափորոշիչներին դասակարգման կենսադեղագործական համակարգի (ԴԿՀ) հիման վրա (Կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների թիվ 3 հավելվածի պահանջներին համապատասխան): Եթե դա հնարավոր չէ հաստատել, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել կենսահամարժեքության հետազոտություն մարդու մոտ:

Եթե ԽԴՀ-ն՝ լրացուցիչ (նոր) դեղաձեւ եւ (կամ) ներքին ընդունման դեղապատրաստուկի այլ բաղադրության համար դեղաչափերի սանդղակի ընդլայնում է, ապա ջրով կամ առանց ջրի միաժամանակ ընդունելու դեպքում, բերանի խոռոչում դիսպերսվող հաբերի օգտագործումը գնահատելու նպատակով անցկացվում է եռափուլ հետազոտություն: Սակայն, եթե առանց ջրի ընդունած ԽԴՀ-ի եւ ջրով ընդունած համեմատման դեղապատրաստուկի միջեւ կենսահամարժեքությունը ցույց է տրվել երկփուլ հետազոտությամբ, ապա ջրով ընդունվող ԽԴՀ-ի կենսահամարժեքությունը համարվում է ապացուցված:

Եթե ԽԴՀ համեմատման դեղապատրաստուկի նկատմամբ ԽԴՀ-ն վերարտադրված կամ հիբրիդային դեղապատրաստուկ է, ապա հետազոտություն պլանավորելիս անհրաժեշտ է պահպանել հետեւյալ պահանջները՝

ա) եթե համեմատման դեղապատրաստուկը կարելի է խմել ջրով կամ առանց ջրի, ապա կենսահամարժեքության հետազոտությունը պետք է անցկացվի առանց ջրի ընդունման, քանի որ դա ավելի շատ է համապատասխանում իրական պայմաններում դեղապատրաստուկի օգտագործման եղանակին: Դա հատկապես կարեւոր է, եթե ազդող նյութը լուծվում եւ ներծծվում է բերանի խոռոչից: Եթե կենսահամարժեքությունը հաստատվել է առանց ջրի ընդունման, ապա հեղուկի միաժամանակյա ընդունմամբ կենսահամարժեքությունը համարվում է ապացուցված.

բ) եթե համեմատման դեղապատրաստուկն ընդունում են ջրով կամ առանց ջրի, ապա կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացվում է համապատասխան պայմաններում (ստանդարտ երկփուլ խաչաձեւ՝ հետազոտության պլանով).

գ) եթե համեմատման դեղապատրաստուկն ընդունում են ջրով կամ առանց ջրի, իսկ հետազոտվող դեղապատրաստուկը նախատեսված է ընդունման երկու եղանակների համար, ապա համեմատումն անցկացնում են ՝ դեղապատրաստուկը ընդունելով ջրով կամ առանց ջրի, ընդ որում, դեղապատրաստուկն օգտագործվում է առաջարկված եղանակին համապատասխան (եռափուլ հետազոտություն՝ 3 խմբերով, 6 հաջորդականություններով):

Եթե ԽԴՀ-ի ուսումնասիրության մասով հետազոտություններում վերջինս ընդունվում է առանց ջրի, ապա խորհուրդ է տրվում դեղապատրաստուկն անմիջապես ընդունելուց առաջ բերանի խոռոչի լորձաթաղանթը թրջել 20 մլ ջրով: Հեղուկ ընդունելը դեղապատրաստուկն ընդունելուց հետո 1 ժամվա ընթացքում արգելվում է:

Բերանի խոռոչում դիսպերսվող թաղանթների, թաղանթների կամ հարթշային հաբերի, ենթալեզվային հաբերի եւ ծամելու հաբերի նկատմամբ կենսահամարժեքության հետազոտությունը կատարվում է ԽԴՀ-ի անալոգիայով: Կենսահամարժեքության հետազոտությունն անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտվող դեղապատրաստուկի օգտագործման առաջարկվող եղանակին համապատասխան:

IV. Ներքին ընդունման լուծույթներ

Եթե հետազոտվող դեղապատրաստուկը ներքին ընդունման ջրային լուծույթ է եւ պարունակում է ազդող նյութի նույն կոնցենտրացիան, ինչ գրանցված լուծույթը, ապա կենսահամարժեքության հետազոտությունների կատարում չի պահանջվում: Սակայն, եթե օժանդակ նյութերը կարող են ազդել աղեստամոքսային տրակտի մոտորիկայի (շարժունակության) (օրինակ՝ սորբիտոլ, մաննիտոլ եւ այլն), աբսորբման (օրինակ՝ փոխադրող սպիտակուցների վրա ազդող մակերեսայնորեն ակտիվ նյութեր կամ միացություններ), in vivo պայմաններում ազդող նյութի լուծվելու եւ ներծծվելու (օրինակ՝ համալուծիչներ) գործընթացի կամ կայունության վրա, եւ եթե օժանդակ նյութերի պարունակության միջեւ տարբերությունները պատշաճ կերպով չեն հիմնավորվել այլ տվյալներով, ապա անցկացվում է կենսահամարժեքության հետազոտություն: Ներքին ընդունման լուծույթների օժանդակ նյութերի նկատմամբ ներկայացվող պահանջները նման են «բիովեյվեր» ընթացակարգի պայմաններին (հաշվի առնելով Կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների թիվ 4 հավելվածի պահանջները):

Եթե ներքին ընդունման լուծույթ հանդիսացող հետազոտվող դեղապատրաստուկի կենսահամարժեքությունը պետք է հաստատվի արագ ձերբազատմամբ այլ դեղապատրաստուկի նկատմամբ, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել կենսահամարժեքության հետազոտություն:

V. Համակցված դեղապատրաստուկներ

Հետազոտության անցկացման մասով պահանջները ներկայացված են համակցված դեղապատրաստուկների կլինիկական մշակման մասով Միության փաստաթղթում: Համակցված դեղապատրաստուկների նկատմամբ «բիովեյվեր» ընթացակարգի պայմանները ներկայացված են Կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների 4-րդ հավելվածի V մասում:

VI. Ներքին ընդունման համար չնախատեսված՝ արագ ձերբազատմամբ համակարգային ազդեցության դեղաձեւեր

Սույն բաժինը մասնավորապես վերաբերում է ռեկտալ դեղաձեւերին: Որպես կանոն, դրանց վերաբերյալ կատարվում է կենսահամարժեքության հետազոտություն: Եթե դեղապատրաստուկն այնպիսի լուծույթ է, որը պարունակում է ազդող նյութ նույն կոնցենտրացիայով, ինչ օժանդակ նյութերի նույն որակական եւ նման քանակական պարունակությամբ գրանցված դեղապատրաստուկը, ապա հնարավոր է «բիովեյվեր» ընթացակարգը (ընդ որում, կարող են կիրառվել ներքին ընդունման լուծույթների համար համանման պահանջներ):

Սույն ենթաբաժնի դրույթները չեն վերաբերում բրոնխային հեղձուկի (ասթմայի) եւ թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդությունների բուժման համար կիրառվող՝ ինհալացիայի համար դեղապատրաստուկներին, ինչպես նաեւ քթի հորմոնալ ցողաշիթերին:

VII. Պարէնտերալ ներմուծման համար լուծույթներ

Եթե հետազոտվող դեղապատրաստուկը ներերակային ներմուծման ջրային լուծույթ է եւ պարունակում է նույն ազդող նյութը, ինչ գրանցված դեղապատրաստուկը, ապա կենսահամարժեքության հետազոտության անցկացում, որպես կանոն, չի պահանջվում: Սակայն, եթե օժանդակ նյութերից մեկը կարող է փոխազդել ազդող նյութի հետ (օրինակ՝ համալիրների առաջացմամբ) կամ այլ կերպ ազդել դրա բաշխման, նյութափոխանակության (մետաբոլիզմի) եւ դուրսբերման վրա, ապա պահանջվում է կենսահամարժեքության հետազոտության կատարում: Դրանից կարելի է խուսափել, եթե համեմատվող դեղապատրաստուկները պարունակում են գրեթե նույն քանակությամբ օժանդակ նյութեր, եւ պատշաճորեն ապացուցվել է, որ դրանց պարունակության մեջ առկա տարբերությունները չեն ազդում ազդող նյութի ֆարմակոկինետիկայի վրա:

Ներմուծման պարէնտերալ այլ, օրինակ՝ միջմկանային եւ ենթամաշկային ուղիների դեպքում, եթե հետազոտվող դեղապատրաստուկն ունի նույն տեսակի լուծիչ (օրինակ՝ ջրային կամ յուղային միջավայր), պարունակում է ազդող նյութ նույն կոնցենտրացիայով եւ նույն օժանդակ նյութերը նման քանակություններով, ինչ գրանցված դեղապատրաստուկը, ապա կենսահամարժեքության հետազոտությունների կատարում չի պահանջվում: Ավելին, չի պահանջվում գրեթե նույն պարունակությամբ օժանդակ նյութերի ջրային լուծույթների կենսահամարժեքության հետազոտության անցկացում, եթե վերջիններս չեն ազդում մածուցիկության վրա:

VIII. Ներերակային ներմուծման լիպոսոմալ, միցելլյար եւ էմուլսիոն դեղաձեւեր

1. Լիպոսոմալ դեղաձեւեր

Միության իրավունքին համապատասխան՝ ներերակային ներմուծման լիպոսոմալ պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները պահանջում են կենսահամարժեքության հաստատման հատուկ մոտեցումներ:

2. Էմուլսիաներ

Էմուլսիաները, որպես կանոն, չեն ենթարկվում «բիովեյվեր» ընթացակարգին:

Սակայն «բիովեյվեր» ընթացակարգը հնարավոր է ստորեւ բերված պայմանները պահպանելու դեպքում՝

ա) դեղաձեւը նախատեսված չէ կարգավորվող ձերբազատման եւ (կամ) կարգավորվող բաշխման (վեկտորային տեղ հասցնելու) համար.

բ) ներմուծման եղանակը եւ արագությունը համընկնում են գրանցված դեղապատրաստուկի ներմուծման եղանակի ու արագության հետ:

Նման դեպքերում դեղապատրաստուկի որակական եւ քանակական բաղադրությունը չպետք է տարբերվի գրանցված բաղադրությունից. անհրաժեշտ է ներկայացնել ֆիզիկաքիմիական հատկությունների խիստ նմանությունը հիմնավորող տվյալներ՝ ներառյալ դիսպերսիոն լիպիդային ֆազի ֆրակցիոն բաղադրությունը եւ էմուլսիայի այլ էական բնութագրերը, այդ թվում՝ մակերեսային հատկությունները (օրինակ՝ ζ-պոտենցիալը եւ ռեոլոգիական հատկությունները):

3. Ներերակային պարէնտերալ սնուցման՝ լիպիդների դեղապատրաստուկներ

Եթե այդ դեղապատրաստուկների մասով ներկայացվել են հիմնավորված տվյալներ ֆիզիկաքիմիական հատկությունների համադրելիության վերաբերյալ, ապա հնարավոր է «բիովեյվեր» ընթացակարգը: Բաղադրության մեջ տարբերությունները կարող են հիմնավորվել նման դեղաձեւերի հատկություններով եւ օգտագործման մասին ցուցումներով:

4. Միցելներ առաջացնող պատրաստուկներ

Ներերակային ներմուծման համար միցելային լուծույթները կարող են դիտարկվել որպես «կոմպլեքսային» լուծույթներ, այդ իսկ պատճառով դրանք չեն ենթարկվում «բիովեյվեր» ընթացակարգին:

Սակայն «բիովեյվեր» ընթացակարգը հնարավոր է՝ ստորեւ բերված պայմանները պահպանելու դեպքում՝

ա) դեղապատրաստուկը՝ իր օգտագործման եղանակի ցուցումներին համապատասխան նոսրացնելիս տեղի է ունենում միցելների արագ տրոհում, իսկ դեղաձեւը նախատեսված չէ կարգավորվող ազատման կամ բաշխման համար.

բ) ներմուծման եղանակը եւ արագությունը համընկնում են գրանցված դեղապատրաստուկի հետ.

գ) օժանդակ նյութերը չեն ազդում ազդող նյութի բաշխման, մետաբոլիզմի (նյութափոխանակության) եւ դուրսբերման վրա:

Նման դեպքերում միցելային լուծույթի որակական եւ քանակական բաղադրությունն անմիջականորեն ներմուծումից առաջ չպետք է տարբերվի գրանցված դեղապատրաստուկից. անհրաժեշտ է ներկայացնել ֆիզիկաքիմիական հատկությունների նմանությունը հաստատող հիմնավորված տվյալներ: Օրինակ՝ միցելների առաջացման կրիտիկական կոնցենտրացիան, դեղաձեւի՝ սոլյուբիլիզացիայի (լուծման) ունակությունը (օրինակ՝ առավելագույն հավելյալ կոնցենտրացիա (Maximum Additive Concentration)), ազդող նյութի ազատ եւ կապված ֆրակցիան եւ միցելների չափը:

Այդ կանոնները նույնպես կիրառելի են դեղապատրաստուկի որակական կամ քանակական բաղադրության աննշան փոփոխությունների դեպքում՝ պայմանով, որ նման փոփոխությունները չեն շոշափում մակերեսայնորեն ակտիվ նյութերի որակական կամ քանակական բաղադրությունը:

IX. Համակարգային ազդեցության կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղաձեւերը

1. Ներքին ընդունման կամ տրանսդերմալ (անդրմաշկային) օգտագործման համար կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղաձեւեր:

Ներքին ընդունման կամ տրանսդերմալ օգտագործման համար կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղաձեւերը պահանջում են կենսահամարժեքության հետազոտություններն անցկացնել Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին համապատասխան:

2. Միջմկանային եւ ենթամաշկային ներմուծման համար կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղաձեւեր:

Ազդող նյութի՝ դրա միջմկանային կամ ենթամաշկային ներմուծման դեպքում, ձերբազատման մոդիֆիկացման համար նախատեսված սուսպենզիաների կամ այլ դեղաձեւերի մասով կենսահամարժեքությունը հաստատելիս, Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերի համաձայն, կիրառվում են կարգավորվող ձերբազատմամբ արտաանոթային դեղաձեւերի (օրինակ՝ տրանսդերմալ) կենսահամարժեքության նկատմամբ ներկայացվող պահանջները:

X. Տեղային կամ արտաքին օգտագործման՝ տեղային ազդեցության դեղապատրաստուկներ

Տեղային ազդեցության դեղապատրաստուկների ուսումնասիրության մասով կանոնները (պերօրալ, քթի, թոքերի, աչքերի, վերնամաշկի միջոցով, ռեկտալ, վագինալ եւ այլ ուղիներով ներմուծման դեպքում) արտացոլված են Միության իրավունքի մաս կազմող այլ ակտերում:

Եթե որպես լուծույթ հետազոտվող դեղապատրաստուկը (օրինակ՝ աչքի կաթիլներ, քթի ցողաշիթը (բացառությամբ քթի հորմոնալ ցողաշիթերի) կամ արտաքին կիրառման լուծույթը) չի տարբերվում ըստ լուծման միջավայրի տեսակի (ջրային կամ յուղային) եւ պարունակում է նույն ակտիվ նյութի նույն կոնցենտրացիան, ինչ գրանցված դեղապատրաստուկը, ապա չի պահանջվում հաստատել դրանց համարժեքությունը: Օժանդակ նյութերի պարունակության մեջ աննշան տարբերությունները թույլատրելի են, եթե հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների էական դեղագործական հատկությունները նույնական են կամ նման են: Օժանդակ նյութերի պարունակության մեջ քանակական կամ որակական ցանկացած տարբերություն պահանջում է հիմնավորում՝ թերապեւտիկ համարժեքության վրա դրանց ազդեցության դիրքերից: Հիմքերի բացակայության դեպքում ներմուծման եղանակը եւ ուղիները պետք է համապատասխանեն գրանցված դեղապատրաստուկին:

Եթե տեղային կիրառման դեղապատրաստուկների տեղային կիրառումից հետո համակարգային աբսորբման պատճառով առաջանում է անցանկալի համակարգային ռեակցիաների ռիսկ, ապա անհրաժեշտ է չափել համակարգային էքսպոզիցիան: Անհրաժեշտ է հաստատել, որ հետազոտվող դեղապատրաստուկի համակարգային էքսպոզիցիան չի գերազանցում համեմատվող դեղապատրաստուկի համակարգային էքսպոզիցիան, այսինքն՝ 90% վստահելի միջակայքի վերին սահմանը չպետք է գերազանցի կենսահամարժեքության ընդունելի վերին սահմանը (125,00%):

Տեղային կամ արտաքին կիրառման՝ տեղային ազդեցության ոչ մի դեղապատրաստուկ չպետք է դիտարկվի որպես վերարտադրված դեղապատրաստուկ, քանի որ դրանք ընկնում են հիբրիդային դեղապատրաստուկների սահմանման տակ:

XI. Գազեր

Եթե դեղապատրաստուկն ինհալյացիայի համար նախատեսված գազ է, ապա կենսահամարժեքության հետազոտություններ չեն պահանջվում:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 2

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների

ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ

կենսահամարժեքության ուսումնասիրության շրջանակներում ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունների նկատմամբ ներկայացված

1. Երբ ֆարմակոկինետիկ մոտեցումը կիրառելի չէ, երկու դեղապատրաստուկների միջեւ համարժեքությունը որոշելու համար առողջ կամավորների կամ պացիենտների մոտ կարող են օգտագործվել ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները: Ֆարմակոդինամիկ համարժեքության հետազոտությունը կարող է անհրաժեշտ լինել, երբ պլազմայում կամ մեզի մեջ ազդող նյութի եւ (կամ) մետաբոլիտների պարունակության քանակական որոշումը չի կարող անցկացվել բավականաչափ զգայունությամբ եւ ճշգրտությամբ: Բացի այդ, մարդու մոտ համարժեքության ֆարմակոդինամիկ հետազոտություններն անհրաժեշտ են, եթե ազդող նյութի կոնցենտրացիաների չափումը չի կարող օգտագործվել որպես կոնկրետ դեղապատրաստուկի արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը հաստատելու համար երկրորդային վերջնակետեր, օրինակ՝ տեղային ազդեցության դեղապատրաստուկի համար: Միաժամանակ ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունների վրա հիմնված՝ առանձին կամ in vitro պայմաններում լուծման հետազոտությունների հետ միասին անցկացված տեղային մատչելիության հետազոտությունները կարող են դիտարկվել որպես երկրորդային վերջնակետեր՝ կենսադեղագործական որակի եւ ազդեցության տեղում ձերբազատման տեսանկյունից տեղային ազդեցության որոշ դեղապատրաստուկների համար համարժեքությունը հաստատելու նպատակով: Բացի այդ, կենսահամարժեքության հետազոտությունները նույնպես անհրաժեշտ են համակարգային անվտանգությունն ուսումնասիրելիս դեղապատրաստուկների համակարգային էքսպոզիցիայի (AUC) համարժեքությունը հաստատելու համար:

2. ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները խորհուրդ չեն տրվում այն դեղապատրաստուկների նկատմամբ, որոնց ազդող նյութը ներթափանցում է համակարգային արյունահոսքի մեջ: Ընդ որում, համակարգային էքսպոզիցիան գնահատելու եւ կենսահամարժեքությունը որոշելու համար կարելի է կիրառել ֆարմակոկինետիկ մոտեցում: Դա պայմանավորված է նրանով, որ ֆարմակոդինամիկ եւ կլինիկական վերջնակետերը բնութագրվում են դեղապատրաստուկների միջեւ՝ դրանց կենսադեղագործական հատկությունների, ձերբազատման եւ աբսորբման մասով տարբերության բացահայտվելու նկատմամբ առավել ցածր զգայունությամբ: Քանի որ ֆարմակոդինամիկ եւ կլինիկական վերջնակետերի համար «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության կորերը սովորաբար առավել սակավաթեք են, քան ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի՝ դեղաչափից կախվածության համապատասխան կորերը, անհրաժեշտ է ապացուցել հետազոտության բավարար վերլուծական զգայունությունը, այսինքն՝ տարբեր դեղաչափեր կիրառելիս ստացված ռեակցիան տարբերելու ունակությունը: Կարեւոր է անցկացնել համեմատություններ առավել զգալի ռեակցիա առաջացնող դեղաչափերով, որոնք որոշելու համար կարող է պահանջվել փորձնական հետազոտության անցկացում: Ֆարմակոդինամիկ ցուցանիշները միշտ ունեն առավել մեծ փոփոխականություն, քան ֆարմակոկինետիկ տվյալները: Ֆարմակոդինամիկ ցուցանիշները հաճախ ենթակա են պլացեբո էֆեկտի զգալի ազդեցությանը, որն ավելացվում է հետազոտության փոփոխականությանը եւ բարդ պլանին:

Արդյունքում, բավարար վիճակագրական հզորության հասնելու նպատակով կարող է պահանջվել մեծ թվով պացիենտների հավաքագրում: Համեմատական ֆարմակոդինամիկ հետազոտություններում անհրաժեշտ է ընդգրկել պլացեբո խումբ (երրորդ խումբ):

3. Հետազոտությունը պլանավորելիս, անցկացնելիս եւ արդյունքները գնահատելիս անհրաժեշտ է կատարել հետեւյալ պահանջները՝

ա) չափվող ռեակցիան պետք է դեղապատրաստուկի արդյունավետությունը եւ (կամ) անվտանգությունը բնութագրող ֆարմակոլոգիական արդյունք լինի.

բ) ֆարմոկոլոգիական արդյունքի գնահատման մեթոդիկան պետք է վալիդացվի ճշտության, ճշգրտության, վերարտադրելիության եւ սպեցիֆիկության տեսանկյունից.

գ) հետազոտության ընթացքում հետազոտվող դեղապատրաստուկը եւ համեմատման դեղապատրաստուկը չպետք է առաջացնեն առավելագույն ռեակցիա, քանի որ կարող է անհնարին դառնալ այն դեղաչափերով օգտագործվող ազդող նյութերի միջեւ տարբերությունների բացահայտումը, որոնք առաջացնում են առավելագույն կամ առավելագույնին մոտ արդյունքներ, ընդ որում, «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության ուսումնասիրությունը կարող է նման հետազոտության անհրաժեշտ մաս լինել.

դ) ռեակցիան պետք է չափվի քանակապես, նախընտրելի է կրկնակի կույր մեթոդով, եւ արդյունքները պետք է գրանցվեն հարմար սարքավորման միջոցով, որը հնարավորություն է տալիս վերարտադրել եւ գրանցել կրկնվող չափումների արդյունքները, ապահովելու համար ֆարմակոդինամիկ արդյունքների ֆիքսումը (փաստաթղթավորումը), որոնք փոխարինում են պլազմայում կոնցենտրացիայի չափումները: Եթե նման փոփոխությունները հնարավոր չեն, կարելի է անցկացնել գրանցում ըստ գնահատման վալիդացված սանդղակների: Եթե տվյալները սահմանափակված են որակական ցուցանիշներով (կատեգորիալ տվյալներով), ապա պահանջվում է հատուկ վիճակագրական վերլուծության կատարում.

ե) դեղապատրաստուկի նկատմամբ ռեակցիա չդրսեւորող սուբյեկտները պետք է հեռացվեն հետազոտությունից նախնական սքրինինգից հետո, եւ արձանագրության մեջ պետք է նշվեն այն չափորոշիչները, ըստ որոնց նույնականացվում են ռեակցիա դրսեւորող եւ չդրսեւորող սուբյեկտները.

զ) հետազոտության պլանում պետք է հաշվի առնվեն հիմքում ընկած՝ հիվանդության պաթոլոգիան եւ անամնեզն ու բերվեն ելակետային պայմանների վերարտադրելիության վերաբերյալ տեղեկություններ.

է) պետք է կիրառել խաչաձեւ պլան, սակայն, եթե այն պիտանի չէ, կարելի է կիրառել զուգահեռ պլան: Պատրաստուկի կիրառման ժամանակահատվածների միջեւ մաքրման ժամանակահատվածը պետք է կազմի սուր ֆարմոկոլոգիական ազդեցության կիսավերացման 5-ից ոչ պակաս ժամանակահատված: Սուր ֆարմոկոլոգիական ազդեցության չափման տեւողությունը պետք է կազմի սուր ֆարմոկոլոգիական ազդեցության կիսավերացման 3-ից ոչ պակաս ժամանակահատված:

4. Վերարտադրված դեղապատրաստուկի եւ համեմատման դեղապատրաստուկի համար ընտրանքի ձեւավորման սկզբունքները պետք է մնան նույնպիսին, ինչպես նկարագրված է Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների III մասի 3-րդ բաժնում:

5. Անընդհատ փոփոխականներ գրանցող հետազոտություններում որոշ ժամանակահատվածում նկատվող դեղապատրաստուկի ազդեցության ինտենսիվության փոփոխությունը կարող է նկարագրվել նույն ձեւով, ինչ պլազմայում ազդող նյութի կոնցենտրացիան չափելու համար հետազոտությունում: Հնարավոր է դուրս բերել այն պարամետրերը, որոնք նկարագրում են «ազդեցություն-ժամանակ» կորի տակի մակերեսը (АUЕС), առավելագույն ռեակցիան եւ այն ժամանակը, երբ այդ ռեակցիան տեղի է ունենում:

6. Վերարտադրված դեղապատրաստուկի եւ համեմատման դեղապատրաստուկի համեմատությունը կարող է կատարվել հետեւյալ եղանակով՝

դեղաչափային կախվածության կամ հարաբերական ակտիվության վերլուծության կատարում, որը որոշվում է որպես հետազոտվող դեղապատրաստուկի ակտիվության հարաբերությունը համեմատման դեղապատրաստուկի ակտիվության նկատմամբ.

ազդեցության կախվածության վերլուծության կատարում, որը բաղկացած է, ըստ ֆարմակոդինամիկ վերջնակետի, համարժեքության հաստատումից (առնվազն դեղաչափերի 2 մակարդակների համար):

Նշված եղանակներից յուրաքանչյուրի համար նվազագույն պահանջ է համարվում զգայունության գնահատումը: Զգայունության գնահատման համար անհրաժեշտ է ուսումնասիրել դեղաչափերի առնվազն երկու ոչ զրոյական մակարդակ, ընդ որում անհրաժեշտ է ցուցադրել, որ մեկ մակարդակը գերազանցում է մյուսին: Դրա հետ կապված՝ պատշաճ հիմնավորման բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել երկու դեղապատրաստուկների մեկից ավելի դեղաչափ: Կարեւոր է, որպեսզի հետազոտվեն «դեղաչափ-ազդեցություն» կորի վերին հատվածում գտնվող դեղաչափերը: Կորի ստորին հատվածներում գտնվող դեղաչափերը ենթաթերապեւտիկ լինելու պատճառով կարող են լինել ոչ համոզիչ՝ համարժեքությունը հաստատելու համար: Համեմատած առավել բարձր դեղաչափերի հետ, կորի գագաթին գտնվող դեղաչափը նույնպես կարող է ունենալ համարժեք ազդեցություն, ինչը նմանապես չի կարող ծառայել որպես համարժեքության հաստատում:

Արդյունքներն անհրաժեշտ է ներկայացնել երկու մոտեցումների կիրառմամբ: Երկու դեպքում էլ համարժեքությունը հաստատելու համար հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների ֆարմակոդինամիկ պարամետրերի ստացված վստահելի միջակայքերը պետք է գտնվեն համարժեքության ընտրված սահմանների տիրույթում: Հարաբերական ակտիվության համար անհրաժեշտ է նախատեսել 90% վստահելի միջակայքեր (ինչպես եւ կենսահամարժեքության հետազոտություններում), մինչդեռ 95% վստահելի միջակայքերը նախատեսվում են ազդեցության կախվածությունը վերլուծելու համար:

Թույլատրելի ընդգրկույթը, որը կիրառվում է ֆարմակոկինետիկ հետազոտություններում, տվյալ դեպքում կարող է լինել ոչ կիրառելի: Համարժեքության ընտրված ընդգրկույթը պետք է նախատեսվի եւ մանրակրկիտ կերպով հիմնավորվի հետազոտության արձանագրությունում նշված երկու մոտեցումների համար:

7. Համարժեքության ֆարմակոդինամիկ հետազոտության անցկացման մասին հաշվետվությունը կազմվում է՝ հաշվի առնելով ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունների առանձնահատկությունները՝ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների թիվ 7 հավելվածի պահանջներին համապատասխան:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 3

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների

ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ

համարժեքության ուսումնասիրության շրջանակներում համեմատական կլինիկական հետազոտությունների նկատմամբ ներկայացված

1. Որոշ հանգամանքներում (օրինակ՝ լիպոսոմային դեղապատրաստուկների համար) «պլազմա - ժամանակ կոնցենտրացիայում» կախվածության կորերը պիտանի չեն՝ 2 դեղապատրաստուկների համարժեքությունը գնահատելու համար: Չնայած նրան, որ ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները կարող են լինել հարմար գործիք՝ համարժեքությունը որոշելու համար, երբեմն նշված հետազոտությունները չեն կարող կիրառվել հավաստի կերպով չափվող՝ նշանակալի ֆարմակոդինամիկ պարամետրերի բացակայության պատճառով: Այդ դեպքում 2 դեղապատրաստուկների համարժեքությունը հաստատելու համար անհրաժեշտ է կլինիկական հետազոտությունների անցկացում: Նախընտրելի է գնահատել համարժեքությունը, կլինիկական հետազոտությունների փոխարեն անցկացնելով ֆարմակոկինետիկ հետազոտություններ, քանի որ կլինիկական հետազոտություններն ունեն ցածր զգայունություն եւ բավարար վիճակագրական հզորություն ապահովելու համար կարող են պահանջել զգալի քանակության սուբյեկտների ներգրավում (օրինակ՝ բավարար վիճակագրական հզորություն ապահովելու համար, որը թույլ կտա հայտնաբերել պլացեբոյի համեմատ հետազոտվող դեղապատրաստուկի նկատմամբ ռեակցիայի 20%-ով բարձրացում, պահանջվում է 8600 պացիենտ, իսկ ռիսկի 16%-ով նվազումը ցուցադրելու համար՝ անհրաժեշտ է ներգրավել միոկարդի ինֆարկտով 2600 պացիենտի):

2. Սույն պահանջներում նկարագրված համեմատական կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են ըստ 2 հիմնական պլանի՝ կլինիկական համարժեքության պլան եւ ոչ պակաս արդյունավետության պլան:

3. Եթե կլինիկական հետազոտության նպատակն է կլինիկական համարժեքության հաստատումը, ապա պետք է կիրառվեն նույն վիճակագրական սկզբունքները, ինչ կենսահամարժեքության հետազոտության համար: Ընդ որում, ֆարմակոդինամիկ եւ կլինիկական վերջնակետերի համար ֆարմակոկինետիկ հետազոտություններում սովորաբար կիրառվող 90% վստահելի միջակայքերի փոխարեն անհրաժեշտ է կիրառել 95% վստահելի միջակայքեր: Կլինիկական հետազոտությունում ընդգրկված պացիենտների թիվը կախված կլինի փոփոխվող պարամետրերի փոփոխականությունից եւ դրանց տատանումների թույլատրելի ընդգրկույթից եւ, սովորաբար, ավելի շատ, քան պահանջվում է կենսահամարժեքությունը հետազոտելիս:

Համարժեքության հետազոտությունների արձանագրության մեջ պետք է հստակ սահմանված լինեն հետեւյալ դրույթները՝ որպես հսկիչ պարամետր ընտրում են նշանակալի կլինիկական վերջնակետեր, որոնց հիման վրա կարող են հաշվարկվել օրգանիզմի ռեակցիայի դրսեւորման սկիզբը (եթե դա ենթակա է չափման եւ կլինիկապես նշանակալի է) եւ դրա ինտենսիվությունը.

համարժեքության ճանաչման սահմանների չափերն անհրաժեշտ է որոշել իրավիճակի վերլուծության հիման վրա՝ հաշվի առնելով կոնկրետ կլինիկական պայմանները, օրինակ՝ հիվանդության բնականոն ընթացքը, բուժման մատչելի մեթոդների արդյունավետությունը եւ ընտրված փնտրվող պարամետրերը: Ի տարբերություն կենսահամարժեքության հետազոտության (որտեղ կիրառվում է ստանդարտ թույլատրելի ընդգրկույթ)՝ կլինիկական փորձարկումներում թույլատրելի ընդգրկույթը չի կարող լինել ստանդարտ դեղապատրաստուկների բոլոր խմբերի համար եւ յուրաքանչյուր թերապեւտիկ դասի (եւ օգտագործման ցուցումների) համար որոշվում է անհատական կարգով.

ներկայումս համարժեքության նշված կլինիկական հետազոտությունների համար ընդունված է համարվում վստահելի միջակայքերի որոշման վրա հիմնված վիճակագրական մեթոդների կիրառումը: Հիմնական խնդիրն այն է, որ հետազոտվող դեղապատրաստուկը չտարբերվի համեմատման դեղապատրաստուկից ավելին, քան կոնկրետ տրված արժեքն է:

4. Նման հետազոտությունների պլանում (հնարավորության դեպքում) անհրաժեշտ է նախատեսել պլացեբոյի կիրառում:

Վերջնական համեմատական վերլուծությունում որոշ դեպքերում նպատակահարմար է ընդգրկել անվտանգության գնահատման մասով վերջնակետերը:

5. Վերականգնված դեղապատրաստուկի եւ համեմատման դեղապատրաստուկի նկատմամբ ներկայացվող պահանջները պետք է համապատասխանեն Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անկացման կանոնների III բաժնի 2-րդ ենթաբաժնում նշված պահանջներին:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 4

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների

ԲԻՈՎԵՅՎԵՐԻ ՆԿԱՏՄԱՄԲ ՆԵՐԿԱՅԱՑՎԱԾ ՊԱՀԱՆՋՆԵՐԸ

դասակարգման կենսադեղագործական համակարգի վրա հիմնված

I. Ընդհանուր դրույթներ

1. Դասակարգման կենսադեղագործական համակարգի (ԴԿՀ) վրա հիմնված բիովեյվերն ուղղված է in vivo պայմաններում կենսահամարժեքության հետազոտությունների թվի նվազմանը, այսինքն այն կարող է ծառայել որպես in vivo պայմաններում կենսահամարժեքության փոխարինող: In vivo պայմաններում կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացումից կարելի է խուսափել, եթե in vivo համարժեքությունը հաստատվում է in vitro պայմաններում ստացված հիմնավորված տվյալներով:

ԴԿՀ-ի վրա հիմնված «բիովեյվեր» ընթացակարգը սահմանափակված է արագ ձերբազատմամբ՝ համակարգային ազդեցության պինդ դեղաձեւերով ներքին ընդունման դեղապատրաստուկներով, որոնք պարունակում են մարդու մոտ կանխատեսելի աբսորբմամբ արագ լուծվող ազդող նյութեր՝ պայմանով, որ այդ ազդող նյութերն ունեն թերապեւտիկ լայն դիապազոն (հաշվի առնելով Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների III բաժնի 11-րդ ենթաբաժնի պահանջները): Ընդ որում, այն կիրառելի չէ ենթալեզվային, հարթշային (բուկկալ) դեղապատրաստուկների եւ կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղաձեւերի նկատմամբ: Բերանի խոռոչում դիսպերսվող դեղապատրաստուկների նկատմամբ սույն մոտեցումը կիրառելի է, եթե բացառվում է բերանի խոռոչից աբսորբումը:

2. ԴԿՀ-ի վրա հիմնված «բիովեյվեր» ընթացակարգը նախատեսված է կոնկրետ հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների միջեւ կենսահամարժեքությունը որոշելու համար: «Բիովեյվեր» հայեցակարգի սկզբունքները կարող են կիրառվել վերարտադրված դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքությունը հաստատելու, օրինգինալ դեղապատրաստուկների ընդլայնումների համար, դոսյեում կենսահամարժեքության որոշումը պահանջող փոփոխություններ կատարելիս, կլինիկական հետազոտությունների սկզբնական փուլերում կիրառվող դեղապատրաստուկների, ինչպես նաեւ շուկա դուրս բերվող դեղապատրաստուկների միջեւ կենսահամարժեքությունը որոշելու համար:

II. Ընդհանուր պահանջները

3. ԴԿՀ-ի վրա հիմնված «բիովեյվեր» ընթացակարգը կիրառելի է արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկի նկատմամբ հետեւյալ բոլոր պահանջների կատարման պայմանով՝

ա) ազդող նյութը լավ լուծվում եւ ենթարկվում է լրիվ աբսորբման (դաս I՝ ըստ ԴԿՀ-ի)՝ հաշվի առնելով սույն պահանջների III բաժնով սահմանված պահանջները.

բ) հաշվի առնելով հատուկ պահանջները (սույն պահանջների IV բաժնի 1-ին ենթաբաժնին համապատասխան) հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների՝ in vitro պայմաններում լուծման բնութագրերը սահմանվում են որպես շատ արագ (>85%՝ 15 րոպեում) կամ արագ (85%՝ 30 րոպեում).

գ) կենսահամարժեքության վրա ազդելու կարողությամբ օժանդակ նյութերի որակական եւ քանակական բաղադրությունը նույնն է: Ընդ որում, նպատակահարմար է օգտագործել համադրելի քանակություններով նույն օժանդակ նյութերը (սույն պահանջների IV բաժնի 3-րդ ենթաբաժնում սահմանված պահանջներին համապատասխան).

դ) բացակայում են «բիովեյվեր» ընթացակարգի կիրառման հնարավորության մասին սխալ եզրակացություն կազմելու հավանականության հետ կապված ռիսկերը՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի բաղադրությունում ազդող նյութի համար թերապեւտիկ ինդեքսի մեծությունը եւ օգտագործման կլինիկական ցուցումները:

4. ԴԿՀ-ի վրա հիմնված «բիովեյվեր» ընթացակարգը նույնպես կիրառելի է արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկի նկատմամբ հետեւյալ բոլոր պայմանները կատարելու պայմանով՝

ա) ազդող նյութը լավ լուծվող է եւ ենթարկվում է սահմանափակ աբսորբման (III դաս՝ ըստ ԴԿՀ-ի)՝ հաշվի առնելով սույն հավելվածի III բաժնով սահմանված պահանջները.

բ) հաշվի առնելով հատուկ պահանջները (սույն պահանջների IV բաժնի 1-ին ենթաբաժնին համապատասխան) հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների՝ in vitro պայմաններում լուծման բնութագրերը սահմանվում են որպես շատ արագ (>85%՝ 15 րոպեում).

գ) կենսահամարժեքության վրա ազդելու կարողությամբ օժանդակ նյութերի որական եւ քանակական բաղադրությունը նույնն է: Ընդ որում, նպատակահարմար է համադրելի քանակություններով օգտագործել նույն օժանդակ նյութերը (սույն պահանջների IV բաժնի 3-րդ ենթաբաժնում սահմանված պահանջներին համապատասխան).

դ) բացակայում են «բիովեյվեր» ընթացակարգի կիրառման հնարավորության մասին սխալ եզրակացություն ընդունելու հավանականության հետ կապված ռիսկերը՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ ազդող նյութի համար թերապեւտիկ ինդեքսի մեծությունը եւ օգտագործման կլինիկական ցուցումները:

5. Անհրաժեշտ է ավելի քննադատաբար մոտենալ ըստ ԴԿՀ-ի III դասի դեղապատրաստուկների, քան ըստ ԴԿՀ-ի I-ին դասի պատրաստուկների նկատմամբ պայմանների կատարման գնահատմանը (օրինակ՝ աբսորբման տեղը, աբսորբման տեղում փոխադրող սպիտակուցների հետ փոխազդեցության հնարավորությունը, օժանդակ նյութերի բաղադրությունը եւ թերապեւտիկ ռիսկերը): Ըստ ԴԿՀ-ի III դասին պատկանող ազդող նյութով՝ առանց in vivo կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման, դեղապատրաստուկի գրանցման հնարավորությունն անհրաժեշտ է համաձայնեցնել Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովին կից Դեղամիջոցների հարցերով փորձագիտական կոմիտեի հետ:

III. Ազդող նյութ

6. «Բիովեյվեր» հայեցակարգի տակ ընկնող ազդող նյութի հատկությունները նկարագրելու նպատակով բավական է հղվող (մեջբերվող) գիտական հրատարակություններում եւ դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում լիազորված մարմինների (կազմակերպությունների) փաստաթղթերում ներկայացված միացությունների մասին գրականության տվյալները:

7. «Բիովեյվեր» ընթացակարգը հնարավոր է, եթե հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների ազդող նյութերը նույնն են: «Բիովեյվեր» ընթացակարգը նույնպես հնարավոր է, եթե հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկները պարունակում են տարբեր աղեր՝ պայմանով, որ դրանք պատկանում են ԴԿՀ-ի I-ին դասին (բարձր լուծելիություն եւ լրիվ աբսորբում սույն պահանջների III բաժնի 1-ն եւ 2-րդ ենթաբաժինների պահանջներին համապատասխան): Եթե հետազոտվող դեղապատրաստուկը պարունակում է բարդ եթերներ, ստերեոիզոմերներ եւ դրանց խառնուրդները, համեմատման դեղապատրաստուկի ակտիվ նյութի կոմպլեքսներ կամ ածանցյալներ՝ «բիովեյվեր» ընթացակարգն անհնարին է, քանի որ տարբերությունները կարող են հանգեցնել տարբեր կենսամատչելիության, որը հնարավոր չէ բացահայտել ԴԿՀ-ի վրա հիմնված՝ «բիովեյվեր» հասկացությունում օգտագործվող փորձերի միջոցով:

Ազդող նյութը չպետք է ունենա նեղ թերապեւտիկ դիապազոն (Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատված՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների III բաժնի 11-րդ ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան):

1. Լուծելիությունը

8. Անհրաժեշտ է որոշել եւ վերլուծել ազդող նյութի рН-լուծելիության պրոֆիլը: Ազդող նյութը ճանաչվում է լավ լուծվող, եթե 37±1 °С ջերմաստիճանում դրա առավելագույն միանգամյա դեղաչափը (արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկի համար) ամբողջությամբ լուծվում է 250 մլ բուֆերային լուծույթում pH 1-ից 6,8 ընդգրկույթում: Դրա համար պահանջվում է անցկացնել վերը նշված ընդգրկույթում գտնվող տարբեր pH –ով առնվազն 3 բուֆերային լուծույթով հետազոտություն (նախընտրելի է pH 1,2. 4,5 եւ 6,8-ի դեպքում) եւ, հնարավորության դեպքում, рКа-ի դեպքում, եթե рКа-ն գտնվում է pH –ի նշված ընդգրկությում: Ըստ լուծելիության դասակարգման պատկանելիությունը միանշանակ որոշելու նպատակով յուրաքանչյուր pH-ի դեպքում կարող է առաջանալ կրկնակի փորձարկումների անցկացման անհրաժեշտություն (օրինակ՝ թափահարման կամ այլ հարմար մեթոդ): Լուծույթի pH-ը պետք է որոշել ազդող նյութի՝ բուֆեր ավելացնելուց առաջ եւ դրանից հետո:

2. Ներծծում (ներթափանցելու ունակություն)

9. ԴԿՀ-ի վրա հիմնված՝ որպես «բիովեյվեր» ընթացակարգ դեղապատրաստուկի գրանցման հայտ ներկայացնելիս առաջարկվում է հաստատել մարդու մոտ ազդող նյութի լրիվ աբսորբումը: Այդ նպատակով լրիվ ներծծման տակ հասկանում են ≥85% աբսորբումը: Լրիվ ներծծումը սովորաբար պայմանավորված է ազդող նյութի՝ աղիքային պատնեշի միջոցով թափանցելու բարձր ունակությամբ:

10. Լրիվ ներծծման առկայությունը պետք է հիմնավորվի մարդու մոտ հետազոտություններով: Որպես հիմնավորում` կարելի է օգտագործել հետեւյալ հետազոտությունների արդյունքները՝

բացարձակ կենսամատչելիության.

նյութական հավասարակշռության:

Ներծծված ֆրակցիան հաշվարկելու համար նյութական հավասարակշռության մեթոդը կիրառելիս, անհրաժեշտ է համոզվել, որ ներծծված ֆրակցիան հաշվարկելիս հաշվի առնված մետաբոլիտները գոյացել են աբսորբումից հետո: Այս առնչությամբ, մեզի հետ արտազատվող ընդհանուր ռադիոակտիվությունը հաշվարկելիս, անհրաժեշտ է համոզվել, որ ստամոքսային կամ աղիքային հյութում տեղի չի ունեցել անփոփոխ ազդող նյութի մասնավոր դեգրադացիա կամ բիոտրանսֆորմացիա (կենսավերափոխություն): Մետաբոլիրտի I ֆազի (օրինակ՝ օքսիդացում) կամ II ֆազի (օրինակ՝ կոնյուգացիա (հարակցում)) ռեակցիաները կարող են տեղի ունենալ միայն աբսորբումից հետո (ոչ ստամոքսային կամ աղիքային հյութում): Այսպիսով, հիմնվելով նյութական հավասարակշռության հետազոտությունների տվյալների վրա՝ ներծծումը ճանաչվում է լրիվ, եթե մեզի մեջ ելակետային միացությունների եւ մեզի ու կղանքի մեջ դրա մետաբոլիտների (նյութափոխանակության I եւ (կամ) II ֆազեր անցած) ընդհանուր պարունակությունը կազմում է ընդունված դեղաչափի ≥85%:

11. Բացի այդ, ոչ լրիվ ներծծմամբ լավ լուծվող ազդող նյութերը (III դաս՝ ըստ ԴԿՀ-ի) նույնպես կարող են ընկնել «բիովեյվեր» ընթացակարգի տակ, եթե կատարվում են դեղապատրաստուկի բաղադրության եւ in vitro պայմաններում լուծվելու պրոֆիլին ներկայացված որոշակի պահանջները (սույն պահանջների IV բաժնի 3-րդ ենթաբաժնին համապատասխան): Միացությունների՝ ըստ ԴԿՀ-ի I դասին վերաբերելու եւ դրանց լրիվ ներծծման օգտին հիմնավորված ապացույցների բացակայության դեպքում, դրանց նկատմամբ նույնպես ներկայացվում են առավել խիստ պահանջներ (օրինակ՝ in vivo կենսահամարժեքության հետազոտությունների, այլ կլինիկական հետազոտությունների անցկացում):

12. Ջրային լուծույթների եւ ներքին ընդունման ցանկացած միացության պինդ դեղաձեւերի միջեւ կենսահամարժեքության պայմաններից մեկն է աբսորբման պրոֆիլում այն զգալի տարբերությունների բացակայությունը, որոնք պայմանավորված են արագ ձերբազատմամբ դեղաձեւի մեջ տարբերություններով:

Ներքին ընդունման որոշակի միացության արագ ձերբազատմամբ ջրային եւ պինդ դեղաձեւերի միջեւ սահմանված կենսահամարժեքությունն ընդունվում է որպես հաստատում, քանի որ վկայում է այն մասին, որ դեղապատրաստուկի (արագ ձերբազատմամբ) հատկանիշներով պայմանավորված աբսորբման սահմանափակումն աննշան է: In vitro պայմաններում, այդ թվում՝ ստանդարտ նմուշների կիրառմամբ, թափանցելիության որակական հետազոտությունները նույնպես վկայում են in vivo պայմաններում ստացված արդյունքների օգտին:

IV. Դեղապատրաստուկ

1. In vitro պայմաններում լուծվելու համեմատական կինետիկայի թեստի անցկացում

13. Դեղապատրաստուկի հատկություններն ուսումնասիրելիս անհրաժեշտ է ապացուցել հետազոտվող դեղապատրաստուկների արագ ձերբազատումը եւ համադրելիությունը, այսինքն՝ հաստատել փորձի պայմաններում pH ֆիզիոլոգիական արժեքների դեպքում հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների միջեւ՝ in vitro պայմաններում լուծվելու համադրելի կինետիկան: Սակայն, դրանով հնարավոր չէ որոշել in vitro/in vivo պայմաններում կոռելյացիան (հարաբերակցությունը): In vitro պայմաններում լուծվելու կինետիկան անհրաժեշտ է ուսումնասիրել pH 1,0-6,8 ընդգրկույթում (pH-ի առնվազն 3 արժեքների դեպքում՝ 1,2. 4,5 եւ 6,8): Ազդող նյութի նվազագույն լուծելիությամբ pH-ի դեպքում կարող են պահանջվել լրացուցիչ հետազոտություններ (անհրաժեշտ է ներկայացնել նման հետազոտությունների անհրաժեշտության բացակայության հիմնավորում): Չի թույլատրվում օգտագործել որեւէ մակերեսայնորեն ակտիվ նյութ:

14. Հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկները պետք է համապատասխանեն Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների III բաժնի 2-րդ ենթաբաժնում շարադրված պահանջներին: Այդ պահանջներին համապատասխան առաջարկվում է անցկացնել հետազոտվող դեղապատրաստուկների ավելի քան 1 սերիայի մասով հետազոտություն:

15. In vitro պայմաններում լուծվելու համեմատական փորձարկումները պետք է համապատասխանեն Եվրասիական տնտեսական միության դեղագրքի (ֆարմակոպեայի) պահանջներին: Այս կապակցությամբ անհրաժեշտ է ներկայացնել հետազոտությունների պայմանների եւ անալիտիկ մեթոդների մանրամասն նկարագրությունը՝ ներառյալ դրանց վալիդացման մասով տվյալները: Վիճակագրական ճշգրտության համար յուրաքանչյուր փորձ առաջարկվում է անցկացնել դեղապատրաստուկի 12 փորձանմուշներով (նմուշներով): Հետազոտության ստանդարտ պայմանները ներառում են՝

սարք՝ թիակավոր խառնիչ կամ զամբյուղ.

լուծվելու միջավայրի ծավալը՝ 900 մլ կամ պակաս.

լուծվելու միջավայրի ջերմաստիճանը՝ 37±1 °С.

պտտվելու արագությունը՝ թիակավոր խառնիչ՝ սովորաբար րոպեում 50 պտույտ, զամբյուղ՝ րոպեում 100 պտույտ.

փորձանմուշների վերցման սխեմա՝ օրինակ՝ 10, 15, 20, 30 եւ 45-րդ րոպեներին.

բուֆերային լուծույթներ՝ pH 1,0 - 1,2 (սովորաբար 0,1 М HCl կամ առանց ֆերմենտների ստամոքսահյութի իմիտացիա), 4,5 եւ 6,8 (կամ առանց ֆերմենտների աղիքային հյութի իմիտացիա (նմանակում)), pH-ը պետք է պարբերաբար վերահսկվի: Առաջարկվում է օգտագործել բուֆերային լուծույթներ՝ ըստ Եվրասիական տնտեսական միության դեղագրքի.

այլ պայմաններ՝ մակերեսայնորեն ակտիվ նյութերի բացակայություն: Ֆերմենտների կիրառումը թույլատրվում է դոնդողանման թաղանթով պատված հաբերի կամ դոնդողանման պատիճների նկատմամբ:

16. Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների թիվ 7 հավելվածին համապատասխան՝ անհրաժեշտ է ներկայացնել in vitro պայմաններում լուծվելու համեմատական կինետիկայի թեստի (ԼՀԿԹ) անցկացման մասին ամբողջական վերլուծական հաշվետվությունը, ներառյալ հետազոտության արձանագրությունը, հետազոտվող սերիաների եւ համեմատման սերիաների վերաբերյալ տեղեկությունները, փորձարարական պայմանների մանրամասն նկարագրությունը, կիրառված մեթոդների վալիդացման արդյունքները, անհատական ու միջին արժեքները, ինչպես նաեւ համապատասխան ամփոփ վիճակագրական տվյալները եւ այլն:

2. In vitro պայմաններում լուծվելու համեմատական կինետիկայի թեստի արդյունքների գնահատում

17. Դեղապատրաստուկները ճանաչվում են շատ արագ լուծվող, եթե ազդող նյութի 85% տրված արժեքը լուծվում է 15 րոպեում: Այդ դեպքում հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների լուծվելու պրոֆիլները, առանց հետագա մաթեմատիկական հաշվարկների, ճանաչվում են համադրելի:

Եթե ազդող նյութի տրված պարունակությունից 85% ձերբազատման աստիճանով լուծվելու պրոցեսը տեւում է 15 րոպեից ավելի, սակայն չի գերազանցում 30 րոպեն, ապա անհրաժեշտ է ապացուցել էական տարբերությունների բացակայությունը (համադրելիությունը): Հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների լուծվելու պրոֆիլների համադրելիությունը հաստատելու նպատակով կիրառում են *f2* չափորոշիչը (Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների թիվ 5 հավելվածով սահմանված պահանջներին համապատասխան) կամ այլ հարմար թեստեր: Ընդ որում, կլինիկական կամ թերապեւտիկ տեսանկյուններից լուծվելու եղանակներում տարբերությունների բացատրությունն աննպատակահարմար է, քանի որ լուծվելու փորձարկումը չի արտացոլում in vitro/in vivo պայմաններում կորելյացիան:

3. Օժանդակ նյութեր

18. Չնայած նրան, որ արագ ձերբազատմամբ դեղաձեւերում առկա օժանդակ նյութերի՝ լավ լուծվող եւ լրիվ ներծծվող ազդող նյութերի կենսամատչելիության վրա ազդեցությունը (այսինքն՝ ըստ ԴԿՀ-ի I դասին վերաբերող) քիչ հավանական է, այն չպետք է ամբողջությամբ բացառվի:

Այս առնչությամբ բոլոր դեպքերում (այդ թվում՝ ըստ ԴԿՀ-ի I դասի ազդող նյութի հետ) հետազոտվող դեղապատրաստուկի մեջ առաջարկվում է օգտագործել նույն օժանդակ նյութերի նման քանակությունները, ինչ համեմատման դեղապատրաստուկի մեջ:

19. Մեմբրանային (թաղանթային) փոխադրողների վրա տարբեր ազդեցությունները բացառելու նպատակով, ըստ ԴԿՀ-ի, III դասի ազդող նյութի նկատմամբ «բիովեյվեր» ընթացակարգի պայմաններից մեկն է՝ աղյուսակում բերված չափորոշիչներին համապատասխան՝ ըստ օժանդակ նյութերի որակական բաղադրության՝ տարբերությունների բացակայությունը եւ ըստ քանակական բաղադրության՝ բարձր համադրելիությունը:

Ըստ օժանդակ նյութերի քանակական բաղադրության՝ դեղապատրաստուկների բարձր համադրելիությունը որոշելու համար առաջարկվող չափորոշիչները

|  |  |
| --- | --- |
| Օժանդակ նյութերի տեսակը | Դեղապատրաստուկի ընդհանուր զանգվածից տարբերությունը տոկոսներով (ըստ զանգվածի) ոչ ավելին, քան |
| Լցանյութեր | ±5,0% |
| Փխրեցուցիչներ | |
| օսլա | ±3,0% |
| այլ նյութեր | ±1,0% |
| Կապակցանյութեր | ±0,5% |
| Յուղմանը նպաստող նյութեր (լյուբրիկանտներ) | |
| մագնիումի կամ կալցիումի ստեարատ | ±0,25% |
| այլ նյութեր | ±1,0% |
| Սահելուն նպաստող նյութեր | |
| տալկ | ±1,0% |
| այլ նյութեր | ±0,1% |

Ծանոթագրություններ. 1. Եթե օժանդակ նյութերը կատարում են մի քանի գործառույթ (օրինակ՝ միկրոբյուրեղային ցելյուլոզան կատարում է լցանյութի եւ փխրեցուցիչի գործառույթ),ապա անհրաժեշտ է ընտրել առավել խիստ չափորոշիչ (միկրոբյուրեղային ցելյուլոզայի դեպքում՝ ± 1%):

2. Դեղապատրաստուկների 2 ջրային լուծույթներում օժանդակ նյութերի կոնցենտրացիան համարվում է նման, եթե տարբերությունը կազմում է ±10%-ից ոչ ավելի:

3. Վերը բերված աղյուսակում չնշված գործառութային նշանակություն ունեցող օժանդակ այլ նյութերի պարունակությունում տարբերությունների համար պահանջվում է գիտական հիմնավորում:

20. Ըստ ԴԿՀ-ի՝ I կամ III դասերի ազդող նյութերի հետ, որպես կանոն, անհրաժեշտ է օգտագործել լավ ուսումնասիրված օժանդակ նյութերի ստանդարտ քանակություններ, ինչպես նաեւ վերլուծել եւ բացատրել դրանց հնարավոր ազդեցությունը կենսամատչելիության եւ (կամ) լուծելիության վրա: Անհրաժեշտ է նկարագրել յուրաքանչյուր օժանդակ նյութի նշանակությունը՝ դրանցից յուրաքանչյուրի քանակությունը ընդունելի ընդգրկույթում գտնվելու հիմնավորմամբ: Անհրաժեշտ է նկարագրել բոլոր այն օժանդակ նյութերը, որոնք կարող են ներգործել կենսամատչելիության վրա (օրինակ՝ սորբիտոլ, մաննիտոլ, նատրիումի լաուրիլսուլֆատ եւ այլ մակերեսայնորեն ակտիվ նյութեր)՝ նշելով դրանց ազդեցությունը՝

ա) աղեստամոքսային տրակտի մոտորիկայի.

բ) ազդող նյութի հետ փոխազդեցության ենթակա լինելու (օրինակ՝ կոմպլեքսագոյացում).

գ) ազդող նյութի թափանցելու ունակության.

դ) թաղանթային փոխադրողների հետ փոխազդեցության վրա:

21. Հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության վրա՝ ազդելու ապացուցված կարողությամբ օժանդակ նյութերի որակական եւ քանակական բաղադրությունը պետք է լինեն նույնը:

V. Համակցված դեղապատրաստուկներ

22. Արագ ձերբազատմամբ համակցված դեղապատրաստուկների նկատմամբ՝ ԴԿՀ-ի վրա հիմնված «բիովեյվեր» ընթացակարգը հնարավոր է, եթե բոլոր ազդող նյութերը պատկանում են ըստ ԴԿՀ-ի I կամ III դասին, իսկ օժանդակ նյութերը համապատասխանում են սույն պահանջների IV բաժնի 3-րդ ենթաբաժնում սահմանված պահանջներին: Մնացած դեպքերում պահանջվում է կենսահամարժեքության in vivo հետազոտության անցկացում:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 5

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների

ԹԵՍՏ

լուծվելու համեմատական կինետիկայի եւ լուծվելու պրոֆիլների համադրելիության

I. Լուծվելու համեմատական կինետիկայի թեստի ընդհանուր ասպեկտները կենսահամարժեքության հետ փոխկապակցվածության մեջ

1. Դեղապատրաստուկի բաղադրությունը մշակելիս լուծվելու համեմատական կինետիկայի թեստը (ԼՀԿԹ) ծառայում է որպես դեղապատրաստուկի կենսադեղագործական հատկությունները որոշելու գործիք, այսինքն՝ այն հատկությունները, որոնք կարող են ազդել կենսամատչելիության վրա: Դեղապատրաստուկի բաղադրության մշակումը եւ արտադրական պրոցեսն ավարտելուց հետո, ԼՀԿԹ-ն կիրառվում է մասշտաբացման եւ արդյունաբերական սերիաների որակի հսկողության համար՝ ապահովելու համար ինչպես սերիաների որակի հաստատունությունը, այնպես էլ հենակետային կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված սերիաների հետ լուծվելու պրոֆիլների համադրելիությունը: Բացի այդ, ԼՀԿԹ-ն առանձին դեպքերում կարող է փոխարինել կենսահամարժեքության հետազոտությունները:

2. ԼՀԿԹ-ն կարող է հետապնդել տարբեր նպատակներ ՝

ա) դեղապատրաստուկի որակի փորձաքննության ժամանակ՝

կենսամատչելիության (կենսահամարժեքության) հետազոտություններում եւ հենակետային կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված սերիայի բնութագրերի ստացման համար՝ սպեցիֆիկացիաները (մասնագրերը) (որակի հսկողության վերաբերյալ նորմատիվ փաստաթուղթ) հիմնավորելու նպատակով.

որպես դեղամիջոցների սերիաների որակի հսկողության գործիք՝ արտադրության հաստատունությունը հաստատելու նպատակով.

կենսամատչելիության (կենսահամարժեքության) հետազոտություններում եւ հենակետային կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված համեմատման դեղապատրաստուկի բնութագրերն ստանալու համար.

բ) որպես կենսահամարժեքության հետազոտությունների փոխարինում՝ հաստատելու համար (որոշակի դեպքերում) հետազոտվող դեղապատրաստուկի եւ համեմատման դեղապատրաստուկի տարբեր բաղադրությունների համանմանությունը («բիովեյվեր» ընթացակարգեր, օրինակ՝ փոփոխություններ կատարելիս, դեղապատրաստուկի մշակման ընթացքում բաղադրությունը փոփոխելիս եւ վերարտադրված դեղապատրաստուկներ՝ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների IV բաժնի եւ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների թիվ 4 հավելվածի պահանջներին համապատասխան).

այն դեղապատրաստուկների (հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների) սերիայի որակի հաստատունությունը որոշելու նպատակով, որոնց վրա հիմնվելու է in vivo հետազոտություններում օգտագործման համար համապատասխան սերիաների ընտրությունը:

3. Փորձարկման մեթոդներն անհրաժեշտ է մշակել յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի նկատմամբ՝ ընդհանուր եւ (կամ) մասնավոր դեղագրքային պահանջների հիման վրա: Եթե նշված պահանջներն անբավարար են եւ (կամ) չեն արտացոլում in vivo պայմաններում լուծվելու եւ ներծծման պրոցեսը (կենսաբանորեն արդարացված լինելը), ապա դրանց մոտ բավարար դիսկրիմինացիոն ունակության, այսինքն՝ in vivo պայմաններում դեղապատրաստուկի ընդունելի եւ ոչ ընդունելի կենսամատչելիությամբ սերիաների միջեւ տարբերությունն ըմբռնելու ունակության առկայության պայմանով, թույլատրելի է կիրառել այլընտրանքային մեթոդներ,: Անհրաժեշտ է միշտ ուշադրություն դարձնել արդի տեղեկություններին (ներառյալ դասակարգման կենսադեղագործական համակարգի վրա հիմնված դեղապատրաստուկի բնութագրերի փոխազդեցությունը եւ դեղաձեւի տեսակը):

4. Լուծվելու լիարժեք պրոֆիլներ ստանալու համար փորձանմուշների վերցման միջեւ միջակայքերը պետք է լինեն բավականաչափ հաճախ (ոչ պակաս, քան յուրաքանչյուր 15 րոպեն անց): Լուծվելու պրոֆիլի առավելագույն փոփոխության ժամանակահատվածում փորձանմուշները խորհուրդ է տրվում վերցնել առավել հաճախ: Արագ լուծվող այն դեղապատրաստուկների լուծվելու ճիշտ պրոֆիլը կառուցելու համար, որոնք ամբողջությամբ լուծվում են 30 րոպեում, փորձանմուշներն անհրաժեշտ է վերցնել յուրաքանչյուր 5 կամ 10 րոպեին:

5. Եթե ազդող նյութը լավ լուծվող է, ապա կարելի է ենթադրել, որ կենսամատչելիության հետ կապված խնդիրներ չեն առաջանա, եթե, ի լրումն դրան, pH ֆիզիոլոգիական արժեքների դեպքում դեղաձեւն լուծվում է արագ, իսկ օժանդակ նյութերը չեն ազդում կենսամատչելիության վրա: Ընդհակառակը՝ եթե ազդող նյութը սահմանափակ լուծվող կամ քիչ լուծվող է, ապա ներծծման արագությունը սահմանափակող գործոն կարող է դառնալ դեղաձեւի լուծելիությունը: Նման իրավիճակ առաջանում է, եթե օժանդակ նյութերն ազդում են ազդող նյութի ձերբազատման եւ հետագա լուծվելու վրա: Նման դեպքերում անհրաժեշտ է փորձանմուշների վերցման համապատասխան սխեմայով տարբեր պայմաններում անցկացնել ԼՀԿԹ:

II. Լուծվելու պրոֆիլների համադրելիությունը

6. ԼՀԿԹ արդյունքները եւ դրանց վրա հիմնված եզրահանգումները (օրինակ՝ ի հիմնավորում «բիովեյվեր» ընթացակարգի) ճանաչվում են որպես ճիշտ, եթե լուծվելու պրոֆիլի կառուցումը հիմնվել է բավարար քանակությամբ ժամանակային կետերի վրա:

7. Ի լրումն՝ արագ ձերբազատմամբ դեղաձեւերի նկատմամբ սույն հավելվածի I բաժնում տրված պահանջների, անհրաժեշտ է անցկացնել համեմատություն «15 րոպե» ժամանակային կետում, պարզելու համար, թե արդյոք լրիվ լուծումը տեղի է ունեցել մինչ ստամոքսի դատարկումը:

Եթե 15 րոպեում լուծվել է ազդող նյութի 85%-ից ավելին (նոմինալ քանակությունից), ապա լուծվելու եղանակները ճանաչվում են որպես համադրելի առանց տվյալների հետագա մաթեմատիկական մշակման:

Եթե ազդող նյութի 85%-ը լուծվել է 30, այլ ոչ թե 15 րոպեում, ապա անհրաժեշտ է 3 ժամանակային կետ՝ մինչ 15 րոպեն լրանալը, 15-րդ րոպեին եւ այն կետում, երբ ձերբազատման աստիճանը կազմում է մոտավորապես 85%:

8. Կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների մասով ցուցումները տրված են Միության համապատասխան փաստաթղթերում:

9. Լուծվելու պրոֆիլների համադրելիությունը կարող է որոշվել *f2* գործոնի կիրառմամբ՝ հետեւյալ բանաձեւով՝

f250

որտեղ՝

f2՝ նմանության (զուգամիտության) գործոն.

n՝ ժամանակային կետերի քանակություն.

(t)՝ համեմատման դեղապատրաստուկից՝ t կետում [հետազոտությունն սկսելուց հետո] ազդող նյութի ձերբազատման աստիճանի միջին արժեք (տոկոսներով).

(t)՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկից՝ t կետում [հետազոտությունը սկսելուց հետո] ազդող նյութի ձերբազատման աստիճանի միջին արժեք (տոկոսներով):

Տվյալ բանաձեւը կիրառելիս անհրաժեշտ է որոշել հետազոտվող դեղապատրաստուկից եւ համեմատման դեղապատրաստուկից ազդող նյութի ձերբազատման աստիճանը:

10. Նմանության (զուգամիտության) գործոնի գնահատումը հիմնված է հետեւյալ պայմանների վրա՝

ա) ժամանակային կետերի նվազագույն քանակություն՝ 3 (չհաշված փորձանմուշների վերցման զրոյական կետը).

բ) երկու համեմատվող դեղապատրաստուկների համար ընտրվում են նույն ժամանակային կետերը.

գ) յուրաքանչյուր ժամանակային կետի համար անհրաժեշտ է երկու դեղապատրաստուկների համար ազդող նյութի ձերբազատման աստիճանի առնվազն 12 արժեք.

դ) բաղադրություններից յուրաքանչյուրի համար թույլատրվում է 85% ձերբազատման աստիճանի միջին արժեքի գերազանցման մեկ դեպքից ոչ ավելի.

ե) համեմատական ստանդարտ շեղումը (տատանման գործակիցը) դեղապատրաստուկներից յուրաքանչյուրի առաջին ժամանակային կետում ազդող նյութի ձերբազատման աստիճանի համար չպետք է գերազանցի 20%-ը, իսկ բոլոր հաջորդող կետերում՝ 10%-ից ոչ ավելի:

11. Նմանության գործոնի (f2) համար ընդունելիության չափորոշիչները կազմում են 50-ից 100-ը, ինչը հաստատում է լուծվելու պրոֆիլների համադրելիությունը:

Ըստ f2-ի ընդունելիության չափորոշչին չհամապատասխանելու դեպքում, լուծվելու պրոֆիլները կարելի է համեմատել այլընտրանքային մեթոդների կիրառմամբ (օրինակ՝ *f1* տարբերության գործոնի հաշվարկ, Վեյբուլի բաշխման ֆունկցիա կամ տարբեր ժամանակային կետերում ազատման աստիճանների համեմատություն (օրինակ՝ ըստ Ստյուդենտի t-չափորոշչի)):

12. Ըստ f2-ի հաշվարկին այլընտրանքային մեթոդները համարվում են կիրառելի, եթե դրանք վիճակագրորեն ճշգրիտ են, իսկ դրանց կիրառումը բավարար կերպով հիմնավորված է:

13. Անհրաժեշտ է նախապես որոշել եւ հիմնավորել համադրելիության չափորոշչի կիրառելիության սահմանները, սակայն դրանք չպետք է գերազանցեն 10%-ը: Բացի այդ, հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների տվյալների միջեւ լուծվելու փոփոխականությունը նույնպես պետք է լինի համադրելի, այնուամենայնիվ, առավել ցածր փոփոխականությունը հետազոտվող դեղապատրաստուկի համար համարվում է կիրառելի:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել հիմնավորում այն մասին, որ վիճակագրական ծրագրային ապահովումը վալիդացվել է:

Անհրաժեշտ է տալ հետազոտության ընթացքում ձեռնարկված բոլոր գործողությունների մանրամասն նկարագրությունը եւ դրանց բացատրությունը՝ համապատասխան ամփոփ աղյուսակների ներկայացմամբ:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 6

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների

ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ

փորձարկումների կենսաանալիտիկ մեթոդիկաների վալիդացման եւ հետազոտվող կենսաբանական նմուշների վերլուծության նկատմամբ ներկայացվող

I. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն պահանջներում ներկայացված են տոքսիկոկինետիկ հետազոտությունների եւ կլինիկական հետազոտություններում բոլոր փուլերի արդյունքների հիման վրա ստացված կենսաբանական հեղուկներում (մատրիցներում) ազդող նյութի կոնցենտրացիան որոշելու համար կիրառված կենսաանալիտիկ մեթոդիկաների վալիդացումը իրականացնելու մասով ցուցումները: Քանի որ լիգանդը կապելու մեթոդիկաներն էապես տարբերվում են քրոմատագրման անալիտիկ մեթոդներից, պոլիմեր կապող մեթոդիկաների վալիդացման համար (օրինակ՝ լիգանդները կապելով) կիրառվում են սույն պահանջների V բաժնում նկարագրված առանձին կանոնները:

Սույն պահանջներում նկարագրված են այն պայմանները, որոնց դեպքում, ի լրումն կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի լրիվ վալիդացման, անհրաժեշտ է կատարել մասնակի կամ խաչաձեւ վալիդացում:

2. Սույն պահանջների նպատակների համար կիրառվում են հասկացություններ, որոնք նշանակում են հետեւյալը՝

«ակտիվ նմուշներ» (incurred samples)՝այն սուբյեկտներից կամ կենդանիներից ստացված փորձարկվող նմուշներ, որոնց ներմուծվել է դեղապատրաստուկը.

«վերլուծվող նյութ» (analyte)՝ քանակական որոշման ենթակա առանձին քիմիական միացություն, այն կարող է լինել անփոփոխ ազդող նյութ, կենսաբանական մոլեկուլ կամ դրա ածանցյալը, մետաբոլիտ եւ (կամ) կենսաբանական նմուշում դեգրադացման (վատթարացման) արգասիք.

«անալիտիկ մեթոդիկա» (analytical procedure)՝ վերլուծության անցկացման յուրաքանչյուր փուլի եւ եղանակի մանրամասն նկարագրություն.

«անալիտիկ ընդգրկույթ» (calibration range)՝ նմուշում վերլուծվող նյութի բարձր եւ ցածր կոնցենտրացիաների միջեւ միջակայք (ներառյալ նշված կոնցենտրացիաները), որոնց համար նշված է, որ անալիտիկ մեթոդիկան բավարարում է արձագանքման ֆունկցիայի ճշգրտության, ճշտության եւ հաստատունության մասով պահանջներին.

«անալիտիկ պարբերաշրջան» (analytical run)՝ համապատասխան քանակությամբ աստիճանավորման լուծույթներով փորձանմուշների եւ դրանց վալիդացման նպատակով որակի հսկողության համար փորձարկվող նմուշների ամբողջական լրակազմ: Մեկ օրում կարող է կատարվել մի քանի պարբերաշրջան. մեկ պարբերաշրջանը կարող է տեւել մի քանի օր.

«որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահման» (upper limit of quantification (ULOQ))՝ նմուշում վերլուծվող նյութի առավելագույն քանակություն, որը ենթարկվում է քանակական որոշման՝ նախապես տրված ճշտությամբ եւ ճշգրտությամբ.

«ներքին ստանդարտ (ՆՍ)» (internal standard)՝ հսկիչ միացություն (օրինակ՝ կառուցվածքով նման անալոգ կամ կայուն իզոտոպով նշադրված միացություն), որն ավելացվում է աստիճանավորման լուծույթներին, որակի հսկողության համար նմուշներին եւ նախապես որոշված մշտական կոնցենտրացիաներով փորձարկվող նմուշներին՝ փորձանմուշները պատրաստելիս եւ նմուշները վերլուծելիս՝ փորձարարական փոփոխականության ճշգրտման նպատակով.

«աստիճանավորման լուծույթ (ստանդարտ)» (calibration standard)՝ կենսաբանական նմուշ, որին ավելացրել են հայտնի քանակությամբ վերլուծվող նյութ: Աստիճանավորման լուծույթները (ստանդարտները) օգտագործում են աստիճանավորման կոր կառուցելու համար.

«քանակական որոշման ստորին սահման (ՔՈՍՍ)» (lower limit of quantification (LLOQ))՝ նմուշում վերլուծվող նյութի նվազագույն քանակություն, որն ենթարկվում է քանակական որոշման՝ նախապես տրված ճշտությամբ եւ ճշգրտությամբ.

«նոմինալ կոնցենտրացիա» (nominal concentration)՝ տեսական կամ ակնկալվող կոնցենտրացիա.

«որակի հսկողության նմուշ (КК)» (quality control (QC) sample)՝ վերլուծվող նյութ պարունակող նմուշ, որն օգտագործվում է կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի պիտանիությունը գնահատելու եւ մեկ սերիայից անհայտ կոնցենտրացիայով փորձարկվող նմուշների վերլուծության արդյունքների ճշտությունն ու ճշգրտությունը գնահատելու համար.

«խաչաձեւ վալիդացում» (cross validation)՝ երկու կենսաանալիտիկ մեթոդիկաների վալիդացիոն պարամետրերի համեմատում.

«ակտիվ՝ փորձարկված նմուշների կրկնակի վերլուծություն» (incurred sample reanalysis)՝ ակտիվ՝ փորձարկված նմուշների մի մասի վերլուծություն՝ որոշելու համար, թե որքանով են համադրելի նախնական վերլուծության արդյունքները.

«լրիվ վալիդացում» (full validation)՝ կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի օգնությամբ նմուշում յուրաքանչյուր վերլուծվող նյութի վերլուծության համար կիրառման ենթակա վալիդացիոն պարամետրերը որոշելը.

«ճշտություն» (accuracy)՝ արտահայտում է մեթոդիկայի օգնությամբ ստացված արժեքների՝ վերլուծվող նյութի նոմինալ կոնցենտրացիաներին մոտ լինելը: Ճշտությունը գնահատվում է որպես 100% հաշվարկված՝ ճշտության տոկոսային չափի մեծությամբ եւ սիստեմատիկ սխալանքի համեմատական մեծությամբ.

«ճշգրտություն» (precision)՝ նախապես սահմանված պայմաններում կատարված չափումների սերիաների միջեւ ցրվածքի աստիճանը: Ճշգրտությունը բնութագրվում է համեմատական ստանդարտ շեղման մեծությամբ (տոկոսներով արտահայտված ստանդարտ շեղման հարաբերությունը միջինի նկատմամբ).

«սելեկտիվություն» (selectivity)՝ հետազոտվող՝ վերլուծվող նյութը որոշելու եւ տարբերելու՝ կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի կարողություն եւ ներքին ստանդարտ այն բաղադրիչների առկայությամբ, որոնք կարող են լինել նմուշում.

«սպեցիֆիկություն (յուրահատկություն)» (specificity)՝ կենսաբանական նմուշում այլ միացությունների (էնդոգեն կամ էկզոգեն) առկայության դեպքում վերլուծվող նյութը միանշանակ որոշելու՝ կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի կարողություն.

«կայունություն» (stability)՝ որոշակի ժամանակահատվածում կոնկրետ պայմաններում կոնկրետ նմուշում վերլուծվող նյութի քիմիական կայունությունը.

«ստանդարտ գործառնական ընթացակարգ» (Standard Operating Procedure)՝ փաստաթուղթ, որը պարունակում է հետազոտությունների որակի համար էական՝ պարբերաբար կատարվող գործառնությունների նկարագրություն, եւ որը թույլ է տալիս կատարել դրանք ճիշտ եւ միանման.

«արձագանքման ֆունկցիա» (response function)՝ ֆունկցիա, որը պատշաճ կերպով նկարագրում է անալիտիկ ազդանշանի (օրինակ՝ գագաթների մակերեսի)՝ նմուշում վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիայից (պարունակությունից) կախվածությունը: Արձագանքման ֆունկցիան որոշվում է անալիտիկ ընդգրկույթի համար.

«մասնակի վալիդացում» (partial validation)՝ անալիտիկ փորձարկումների սերիաներ, որոնցում վալիդացված կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի ձեւափոխումից հետո պարամետրերի մի մասը ենթարկվում է վալիդացման.

«մատրիցի էֆեկտ» (matrix effect)՝ վերլուծության այն արդյունքների վրա ուղղակի կամ անուղղակի ազդեցություն կամ ներգործություն, որոնք պայմանավորված են կենսաբանական նմուշում վերլուծությամբ չնախատեսված վերլուծվող նյութերի կամ դրա վրա ազդող այլ նյութերի առկայությամբ.

«փոխանցման էֆեկտ» (carry over)՝ վերլուծվող նյութի բարձր կոնցենտրացիայով նմուշի վերլուծությունն անցկացնելուց հետո դատարկ նմուշում վերլուծվող նյութի ազդանշանի հայտնվելը.

«խարսխային ստուգաճշտիչներ (կալիբրատորներ)» (anchor calibrators)՝ լիգանդը կապելու մեթոդներում ստանդարտ կորի ոչ գծային ռեգրեսիայի ընտրության նպատակով կիրառվող՝ քանակական որոշման ընդգրկույթից դուրս ստանդարտ կետեր:

3. Կենսաբանական նմուշներում (օրինակ՝ շիճուկ, պլազմա, արյուն, մեզ եւ թուք) ազդող նյութի կոնցենտրացիայի չափումը դեղապատրաստուկի մշակման կարեւոր ասպեկտ է: Այդ իսկ պատճառով հուսալի արդյունքներ ստանալու նպատակով կիրառվող կենսաանալիտիկ մեթոդիկաները պետք է լինեն լավ նկարագրված, լրիվ վալիդացված եւ փաստաթղթավորված:

Հատուկ իրավիճակներում թույլատրվում է կիրառել սույն պահանջներում նկարագրված կիրառելիության չափորոշիչներից առավել լայն չափորոշիչներ: Այդ դեպքում դրանք անհրաժեշտ է որոշել նախապես՝ հիմնվելով մեթոդիկայի ենթադրվող կիրառման վրա:

4. Սույն պահանջներում չեն դիտարկվում որպես ֆարմակոդինամիկ մարկերներ (նշիչներ) կիրառվող բիոմարկերների (կենսանշիչների) կոնցենտրացիայի քանակական որոշման մեթոդները:

II. Փորձարկումների կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացում

1. Ստանդարտ նմուշներին ներկայացվող պահանջները

5. Կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացում իրականացնելու եւ փորձարկվող նմուշների վերլուծության նպատակներով աստիճանավորման լուծույթների, որակի հսկողության նմուշների եւ կայունության ուսումնասիրման նմուշների պատրաստման համար դատարկ կենսաբանական նմուշին (վերլուծվող նյութ չպարունակող կենսաբանական նմուշին)՝ կիրառելով ստանդարտ նմուշների լուծույթները, ավելացվում են հետազոտվող վերլուծվող նյութեր: Ի լրումն վերը նշվածի՝ փորձանմուշներ նախապատրաստելիս, քրոմատագրման մեթոդների համար թույլատրվում է ավելացնել համապատասխան ներքին ստանդարտ (ՆՍ):

6. Անհրաժեշտ է համոզվել ստանդարտ նմուշի եւ ՆՍ-ի պիտանիության մեջ, քանի որ դրանց որակը (մաքրությունը) կարող է ազդել վերլուծության արդյունքների եւ հետազոտության արդյունքների վրա: Այդ իսկ պատճառով փորձարկվող նմուշների վալիդացման եւ վերլուծության համար օգտագործվող ստանդարտ նմուշները պետք է ստացվեն հուսալի եւ ստուգված աղբյուրներից: Այդպիսի ստանդարտ նմուշներին են դասվում սերտիֆիկացված ստանդարտ նմուշները, օրինակ՝ դեղագրքային, առեւտրային ստանդարտ նմուշները կամ սերտիֆիկացված ստանդարտ նմուշները, որոնք պատրաստվել են ինքնուրույն կամ արտաքին ոչ առեւտրային կազմակերպության կողմից: Ստանդարտ նմուշի մաքրությունը հաստատելու եւ պահման պայմանների, պիտանիության ժամկետի, սերիայի համարի մասին տեղեկություններ ներկայացնելու համար անհրաժեշտ է դրա վերլուծության սերտիֆիկատ:

Եթե ՆՍ-ի պիտանիությունը հաստատված է, օրինակ՝ վերլուծվող նյութի եւ դրա խառնուկների ազդեցության բացակայությամբ, ապա ՆՍ-ի սերտիֆիկացված ստանդարտ նմուշների օգտագործում չի պահանջվում (չկա վերլուծության սերտիֆիկատների անհրաժեշտություն):

7. Զանգվածային սպեկտրաչափությունը որպես կենսաանալիտիկ մեթոդ (այսուհետ՝ ԶՍ) կիրառելիս անհրաժեշտ է հնարավորինս կիրառել կայուն՝ իզոտոպերով նշանադրված ՆՍ-ներ: Ընդ որում, անհրաժեշտ է որպեսզի նշանադրված ստանդարտը օժտված լինի բարձր իզոտոպային մաքրությամբ եւ, որ դրանում տեղի չունենան իզոտոպային փոխանակման ռեակցիաներ: Անհրաժեշտ է ստուգում անցկացնել չհայտագրված վերլուծության նյութերի առկայության մասով, վերջիններս հայտնաբերելիս անհրաժեշտ է գնահատել կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացման վրա դրանց հնարավոր ազդեցությունը:

2. Կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի լրիվ վալիդացումը

8. Ցանկացած կենսաանալիտիկ մեթոդիկա, անկախ նրանից, թե այն նոր կամ ճանաչված է, ենթակա է լրիվ վալիդացման:

Կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացման հիմնական նպատակը դրա հուսալիության հաստատումն է` որոշելու համար վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիան այնպիսի կենսաբանական նմուշներում, ինչպիսիք են արյունը, շիճուկը, մեզը եւ թուքը: Ավելին, եթե փորձանմուշ պատրաստելիս օգտագործվել է հակակոագուլյանտ, հենց դա էլ անհրաժեշտ է օգտագործել վալիդացման համար: Լրիվ վալիդացում, որպես կանոն, անցկացվում է կենդանիների յուրաքանչյուր տեսակի եւ հետազոտության մեջ օգտագործված կենսաբանական հեղուկների յուրաքանչյուր տարատեսակի համար:

Եթե կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացում իրականացնելիս դժվար է օգտագործել կենսաբանական հեղուկի այն նույն տարատեսակը, որն օգտագործվել է հետազոտության շրջանակներում, ապա բավարար հիմնավորման դեպքում կարելի է օգտագործել այլընտրանքային կենսաբանական նմուշներ (օրինակ՝ մոդելային ողնուղեղային հեղուկ):

9. Կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի հիմնական բնութագրերը, որոնք անհրաժեշտ են՝ դրա ընդունելիությունը եւ վերլուծական արդյունքների հուսալիությունը հաստատելու համար, համարվում են ընտրողականությունը(սելեկտիվությունը), քանակական որոշման ստորին սահմանը, արձագանքման գործառույթը եւ անալիտիկ ընդգրկույթը (աստիճանավորման կորի պարամետրերի վերարտադրելիությունը), ճշտությունը, ճշգրտությունը, մատրիցի ազդեցությունը (մատրիցի էֆեկտներ (էլյուացման (համապատասխան լուծիչով նյութի դուրս բերում) ամբողջականությունը)), կենսաբանական նմուշներում վերլուծվող նյութերի կայունությունը եւ պահման ժամանակ, աշխատանքային լուծույթներում, արտազատումներում պահման եւ փորձանմուշի նախապատրաստման ամբողջ ժամանակահատվածում վերլուծվող նյութի (նյութերի) ՆՍ-ն եւ կայունությունը:

10. Որպես կանոն, ուսումնասիրության ենթակա է մեկ վերլուծվող նյութ կամ ազդող նյութ, սակայն որոշ դեպքերում որոշում են մի քանի վերլուծվող նյութերի կոնցենտրացիան: Դրանք կարող են լինել ինչպես երկու առանձին նյութեր, այնպես էլ իր մետաբոլիտներով ելակետային միացություն կամ ազդող նյութի էնանտիոմերներ (իզոմերներ): Նման դեպքերում վալիդացման եւ վերլուծության սկզբունքները արդարացի են բոլոր հետազոտվող՝ վերլուծվող նյութերի համար:

Սելեկտիվությունը (ընտրողականությունը)

11. Կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի միջոցով պետք է հնարավոր լինի վերլուծվող նյութը եւ ՆՍ-ն տարբերակել մարտիցի էնդոգեն բաղադրիչներից եւ նմուշի այլ բաղադրիչներից: Կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի սելեկտիվությունն անհրաժեշտ է հաստատել՝ կիրառելով վերլուծվող նյութ չպարունակող համապատասխան դատարկ նմուշների առնվազն 6 տարբեր աղբյուրներ (փորձարարական հաստատմամբ): Կենսաբանական նմուշների հազվագյուտ տարատեսակների մասով թույլատրելի է կիրառել քիչ քանակությամբ աղբյուրներ: Դատարկ կենսաբանական նմուշի բաղադրիչների աղավաղող ազդեցության բացակայությունը նշվում է, որպես կանոն, եթե դրանց ազդանշանը՝ ըստ քանակական որոշման ստորին սահմանի, չի գերազանցում 20%-ը՝ վերլուծվող նյութի համար, եւ 5%-ը՝ ՆՍ-ի համար:

Որոշ դեպքերում կարող է անհրաժեշտ լինել ազդող նյութի մետաբոլիտների ազդեցության աստիճանի, ինչպես նաեւ փորձանմուշների նախապատրաստման ժամանակ առաջացող՝ դեգրադացման (վատթարացման) արգասիքների եւ միաժամանակ օգտագործվող դեղապատրաստուկների հետազոտություն: Կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացման փուլում կամ կոնկրետ հետազոտության եւ վերլուծվող նյութի վերլուծության փուլում անհրաժեշտ է հաշվի առնել որպես ուղեկցող՝ հետազոտվող պոպուլյացիայի կողմից օգտագործվող դեղապատրաստուկները:

12. Եթե կիրառելի է (ոչ կայուն մետաբոլիտների համար, օրինակ՝ եթերում թթու մետաբոլիտների, ոչ կայուն N-оքսիդների կամ գլյուկուրոնիդների, լակտոնային կառուցվածքով միացությունների), անհրաժեշտ է գնահատել վերլուծության տարբեր փուլերում մետաբոլիտի՝ ելակետային վերլուծվող նյութի՝ հակառակ վերափոխվելու հնարավորությունը (ներառյալ փորձանմուշների նախապատրաստման ընթացակարգերը կամ ԶՍ-վերլուծության համար արտազատման մեջ): Անհրաժեշտ է որոշել հակառակ վերափոխման աստիճանը եւ վերլուծել հետազոտության արդյունքների վրա դրա ազդեցությունը: Նոր քիմիական միացության մշակման վաղ փուլերում, քանի դեռ դրա մետաբոլիզմը (նյութափոխանակությունը) չի ուսումնասիրվել, նման գնահատում իրականացնել հնարավոր չէ: Այնուամենայնիվ, մշակման ընթացքում ազդող նյութի մետաբոլիզմի (նյութափոխանակության) մասին նոր տվյալներ ստանալուց հետո անհրաժեշտ է հաշվի առնել հակառակ՝ հետ վերափոխման հիմնախնդիրը, որը պահանջում է մասնակի վալիդացման իրականացում:

Որոշ դեպքերում հետազոտվող մետաբոլիտների ստանդարտ նմուշների մատչելիությունը բավականաչափ դժվար է: Մյուս կողմից՝ մետաբոլիտի հետ վերափոխումը կարելի է գնահատել՝ անցկացնելով ակտիվ նմուշների (հետազոտության սուբյեկտներից կամ կենդանիներից վերցված վերլուծվող նյութեր պարունակող նմուշների) կրկնակի վերլուծություն: Սակայն այդ դեպքում չի կարելի բացառել փորձանմուշի պատրաստման ընթացքում հետ վերափոխումը:

Փոխանցման ազդեցություն (էֆեկտ)

13. Մեթոդիկան մշակելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել եւ նվազեցնել փորձանմուշից փորձանմուշ վերլուծվող նյութի փոխանցումը: Վալիդացման ընթացքում անհրաժեշտ է գնահատել փոխանցման էֆեկտը,՝ ներմուծելով դատարկ նմուշներ՝ բարձր կոնցենտրացիայով նմուշներից կամ քանակական որոշման վերին մակարդակների աստիճանավորված լուծույթներից հետո: Ինչպես նշված է սույն բաժնի «Քանակական որոշման ստորին սահման» ենթաբաժնում, բարձր կոնցենտրացիայով ստանդարտ լուծույթից հետո դատարկ նմուշի մեջ փոխանցելը չպետք է գերազանցի քանակական որոշման ստորին սահմանի մեծության 20%-ը (ՔՈՍՍ), եւ ՆՍ-ի համար՝ 5%-ը: Եթե ակնհայտ է, որ փոխանցումն անխուսափելի է՝ հետազոտվող նմուշները չեն ռանդոմիզացվում (պատահական բաշխում): Որպեսզի փոխանցումը չազդի ճշտության եւ ճշգրտության վրա, վալիդացման ընթացքում անհրաժեշտ է նախատեսել հատուկ միջոցներ (օրինակ՝ ներմուծել դատարկ նմուշներ՝ ակնկալվող բարձր կոնցենտրացիայով նմուշներից հետո եւ մինչ հերթական փորձարկվող նմուշի վերլուծության սկիզբը):

Քանակական որոշման ստորին սահմանը

14. Քանակական որոշման ստորին սահմանը (ՔՈՍՍ)՝ վերլուծվող նյութի նմուշում այն նվազագույն կոնցենտրացիան է , որն ընդունելի ճշտությամբ եւ ճշգրտությամբ ենթարկվում է հուսալի քանակական որոշման: ՔՈՍՍ-ն համարվում է նվազագույն աստիճանավորված ստանդարտ նմուշ (ինչպես դա նշված է սույն բաժնի «Ճշտություն» եւ «Ճշգրտություն» ենթաբաժիններում): Ընդ որում, ՔՈՍՍ–ով՝ նմուշից վերլուծվող նյութի ազդանշանը պետք է առնվազն 5 անգամ գերազանցի դատարկ նմուշի ազդանշանի մեծությունը: ՔՈՍՍ-ն անհրաժեշտ է ադապտացնել (հարմարեցնել) ակնկալվող կոնցենտրացիաներին եւ հետազոտության նպատակին (օրինակ՝ կենսահամարժեքության հետազոտությունում ՔՈՍՍ-ն չպետք է լինի ավելի բարձր, քան Сmах-ի 5%-ը (սուբյեկտների ամբողջ ընտրանքից Сmax նվազագույն մեծությունից)):

Աստիճանավորման կոր (գծայնություն)

15. Անհրաժեշտ է գնահատել աստիճանավորման կորի արձագանքման գործառույթը՝ վերլուծվող նյութի բոլոր կոնցենտրացիաների համար, ընդ որում, ուսումնասիրության ենթակա է կոնցենտրացիաների կոնկրետ ընդգրկույթը: Աստիճանավորման ստանդարտ նմուշները պատրաստում են դատարկ փորձանմուշին ավելացնելով հայտնի կոնցենտրացիաներով վերլուծվող նյութը ՝ օգտագործելով դրա նույն տարատեսակը, որն ստացվելու է հետազոտության ընթացքում: Կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացման ժամանակ ուսումնասիրվող՝ վերլուծվող յուրաքանչյուր նյութին եւ յուրաքանչյուր անալիտիկ պարբերաշրջանին պետք է համապատասխանի աստիճանավորման առանձին կոր:

Տեսականորեն մինչ կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի անցկացման սկիզբը՝ անհրաժեշտ է որոշել կոնցենտրացիաներից ակնկալվող ընդգրկույթը: Այդ ընդգրկույթը պետք է ծածկվի՝ ՔՈՍՍ-ով որպես նվազագույն աստիճանավորման ստանդարտ տրվող մեթոդիկայի անալիտիկ շրջանով եւ, որպես առավելագույն աստիճանավորման ստանդարտ՝ քանակական որոշման վերին սահմանով (ՔՈՎՍ): Ընդգրկույթը պետք է տրվի ուսումնասիրվող վերլուծվող նյութի ֆարմակոկինետիկայի պատշաճ նկարագրության նպատակով:

16. Դատարկ նմուշից (վերլուծվող նյութ կամ ՆՍ չպարունակող կենսաբանական նմուշի մշակման ենթարկված) եւ զրոյական նմուշներից (ՆՍ պարունակող կենսաբանական նմուշների մշակման ենթարկված) բացի՝ անհրաժեշտ է օգտագործել առնվազն տարբեր աստիճանավորման կոնցենտրացիաներ: Աստիճանավորման յուրաքանչյուր ստանդարտ թույլատրվում է վերլուծել կրկնակի:

17. Անհրաժեշտ է կիրառել կախվածությունը, որը պարզ եւ հուսալի կերպով թույլ է տալիս նկարագրել վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիայից անալիտիկ ազդանշանի արձագանքման ֆունկցիան: Աստիճանավորման կորի պարամետրերը հաշվարկելիս դատարկ եւ զրոյական նմուշները հաշվի չեն առնվում:

18. Հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է նկարագրել աստիճանավորման կորի պարամետրերը (գծային ռեգրեսիայի համար՝ թեքության անկյունը եւ ազատ անդամը (վերջինիս անհրաժեշտության դեպքում)): Ի լրումն դրան, ճշտության հաշվարկված միջին արժեքներից բացի, անհրաժեշտ է ներկայացնել աստիճանավորման ստանդարտների էքսպերիմենտալ կերպով հաշվարկված կոնցենտրացիաները: Հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է ներկայացնել վալիդացման ընթացքում ստացված բոլոր առկա կամ ընդունելի կորերը (սակայն 3-ից ոչ պակաս):

19. Աստիճանավորման ստանդարտների փորձառապես հաշվարկված կոնցենտրացիաները պետք է լինել նոմինալ արժեքներից ± 15%-ի սահմաններում (բացառությամբ ՔՈՍՍ-ի, որոնց համար այդ արժեքները կարող են գտնվել ± 20% -ի սահմաններում): Այդ չափորոշչին պետք է համապատասխանեն ոչ պակաս, քան 6 տարբեր կոնցենտրացիաներում աստիճանավորման ստանդարտներից ոչ պակաս, քան 75%-ը: Եթե կիրառվում են կրկնումներ, այդ չափորոշիչներին (ՔՈՍՍ-ի համար՝ ± 15%-ի կամ ± 20%-ի սահմաններում) պետք է համապատասխանեն աստիճանավորման ստանդարտների յուրաքանչյուր կոնցենտրացիայի համար փորձարկված նմուշների առնվազն 50%-ը: Եթե աստիճանավորման ստանդարտը չի համապատասխանում այդ չափորոշիչներին, ապա այն անհրաժեշտ է բացառել, իսկ աստիճանավորման կորը վերահաշվարկել՝ հաշվի չառնելով այդ ստանդարտը (այդ թվում՝ անցկացնել կրկնակի ռեգրեսիոն վերլուծություն): Եթե ՔՈՍՍ-ի կամ ՔՈՎՍ-ի աստիճանավորման ստանդարտների բոլոր կրկնումները խոտանվել են, ապա աստիճանավորման լուծույթների համապատասխան սերիայի վալիդացում չեն անցկացնում: Ընդ որում, անհրաժեշտ է որոշել խոտանման պատճառները, իսկ անհրաժեշտության դեպքում լրամշակել մեթոդիկան: Եթե հետեւյալ սերիայի վալիդացումը նույնպես չի անցնում, ապա մինչ նոր վալիդացում սկսելն անհրաժեշտ է վերանայել մեթոդիկան:

20. Չնայած նրան, որ աստիճանավորման կորը ցանկալի է կառուցել նոր պատրաստված նմուշների կիրառմամբ, կայունության մասով անհրաժեշտ տվյալների առկայության դեպքում թույլատրվում է կիրառել նախապես պատրաստված եւ պահման ենթարկված աստիճանավորման նմուշներ:

Ճշտությունը

21. Անալիտիկ մեթոդիկայի ճշտությունն արտահայտում է դրա օգնությամբ ստացված արժեքների՝ վերլուծվող նյութի նոմինալ կոնցենտրացիաներին մոտ լինելը (այն, որպես կանոն, արտահայտվում է տոկոսներով): Ճշտությունն անհրաժեշտ է գնահատել ըստ որակի հսկողության (ՈՀ) համար նմուշներով՝ նմուշներով, որոնց ավելացվել է վերլուծվող նյութի նախապես հայտնի քանակությունը: ՈՀ-ի համար նմուշները պատրաստում են աստիճանավորման ստանդարտներից անկախ՝ օգտագործելով նախապես պատրաստված ելակետային տարբեր լուծույթներ:

22. ՈՀ-ի համար նմուշները վերլուծում են ըստ աստիճանավորման կորի, կոնցենտրացիաների էքսպերիմենտալ արժեքները համեմատում են նոմինալ արժեքների հետ: Հաշվետվության մեջ ճշտությունն արտահայտում են նոմինալ արժեքներից տոկոսի տեսքով: Ճշտությունն անհրաժեշտ է որոշել ըստ ՈՀ-ի համար նմուշների կոնցենտրացիաների, որոնք ստացվում են ինչպես մեկ պարբերաշրջանի (ցիկլի) ներսում (ճշտությունը պարբերաշրջանի ներսում), այնպես էլ տարբեր պարբերաշրջաններում (ճշտությունը պարբերաշրջանների միջեւ):

Մեկ պարբերաշրջանի մեջ ցանկացած ժամանակային տենդենցներ գնահատելու նպատակով նպատակահարմար է հաստատել ՈՀ-ի համար նմուշների վերլուծության ճշտությունը եւ ճշգրտությունը մեկից ոչ պակաս պարբերաշրջանում, որը մեծությամբ համապատասխանում է փորձարկվող նմուշների համար պլանավորվող անալիտիկ պարբերաշրջանին:

Ճշտությունը պարբերաշրջանի մեջ

23. Ճշտությունը պարբերաշրջանի մեջ որոշվում է մեթոդիկայի կիրառման ընդգրկույթի մեջ մտնող ոչ պակաս, քան 4 տարբեր կոնցենտրացիաների համար ոչ պակաս, քան 5 նմուշների մեկ պարբերաշրջանի մեջ վերլուծության միջոցով:

Առաջարկվող կոնցենտրացիաները՝

ՔՈՍՍ.

ՔՈՍՍ-ի եռակի մեծություն (ստորին մակարդակը).

որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանին մոտ 30 - 50% (միջին մակարդակ).

որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանից ոչ պակաս, քան 75% (վերին մակարդակ):

Հաշվարկված կոնցենտրացիաների միջին արժեքը պետք է գտնվի ՈՀ-ի համար նմուշների համար նոմինալ արժեքներից ± 15%-ի սահմաններում. սակայն ՔՈՍՍ-ի համար սահմանները կարելի է ընդլայնել նոմինալ արժեքներից մինչեւ ± 20%-ը:

Ճշտությունը պարբերաշրջանների միջեւ

24. Պարբերաշրջանների միջեւ ճշտության վալիդացման համար անհրաժեշտ է գնահատել ՔՈՍՍ-ն, ոչ պակաս, քան 2 տարբեր օրերի ընթացքում անցկացված՝ ոչ պակաս, քան 3 վերլուծված պարբերաշրջաններից ՈՀ-ի համար նմուշների ստորին, միջին եւ վերին մակարդակները: Հաշվարկված կոնցենտրացիաների միջին արժեքը պետք է գտնվի ՈՀ-ի համար նմուշների համար նոմինալ արժեքներից ± 15%-ի սահմաններում. ՔՈՍՍ-ի համար սահմանները կարելի է ընդլայնել նոմինալ արժեքներից մինչեւ ± 20%-ը:

25. Ճշտությունը եւ ճշգրտությունը որոշելիս մեթոդիկայի վալիդացման մասին հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է ներառել ստացված բոլոր արդյունքները՝ բացառությամբ փաստաթղթավորված վրիպումների:

Ճշգրտությունը

26. Անալիտիկ մեթոդիկայի ճշգրտությունը՝ առանձին կրկնվող չափումների միջեւ արդյունքների մոտ լինելու աստիճանն է, որն արտահայտվում է հարաբերական ստանդարտ շեղման տեսքով (տատանման գործակից): Ճշգրտությունն անհրաժեշտ է հաստատել ՔՈՍՍ-ի համար, ՈՀ-ի համար նմուշների կոնցենտրացիաների ստորին, միջին եւ վերին մակարդակների համար ինչպես մեկ պարբերաշրջանի մեջ, այնպես էլ տարբեր պարբերաշրջանների միջեւ, այսինքն՝ նույն պարբերաշրջանների եւ տվյալների համար, ինչ ճշտությունը հաստատելիս:

Ճշգրտությունը պարբերաշրջանի մեջ

27. Պարբերաշրջանի մեջ ճշգրտությունը գնահատելիս անհրաժեշտ է օգտագործել ՔՈՍՍ-ի համար մեկ կոնցենտրացիայի, մեկ պարբերաշրջանի մեջ ՈՀ-ի համար նմուշների կոնցենտրացիայի ստորին, միջին եւ վերին մակարդակների ոչ պակաս, քան հինգ նմուշ: Մեկ պարբերաշրջանի մեջ համեմատական ստանդարտ շեղումը չպետք է գերազանցի ՈՀ-ի համար նմուշների համար 15%-ը, իսկ ՔՈՍՍ-ի համար այն չպետք է գերազանցի 20%-ը:

Ճշգրտությունը պարբերաշրջանների միջեւ

28. Պարբերաշրջանների միջեւ ճշգրտությունը գնահատելիս անհրաժեշտ է որոշել ՔՈՍՍ-ը, ոչ պակաս, քան 2 տարբեր օրերի ընթացքում անցկացված ոչ պակաս, քան 3 վերլուծված պարբերաշրջաններից ՈՀ-ի համար նմուշների ստորին, միջին եւ վերին մակարդակները: Պարբերաշրջանների միջեւ հարաբերական ստանդարտ շեղումը չպետք է գերազանցի ՈՀ-ի համար նմուշների համար 15%-ը, իսկ ՔՈՍՍ-ի համար այն չպետք է գերազանցի 20%-ը:

Նմուշների նոսրացման ազդեցության բացակայությունը

29. Նմուշների նոսրացման աստիճանը չպետք է ազդի մեթոդիկայի ճշտության եւ ճշգրտության պարամետրերի վրա: Հնարավորության դեպքում նմուշների նոսրացման վալիդացումն անհրաժեշտ է անցկացնել մատրիցին՝ որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանից բարձր կոնցենտրացիայով վերլուծվող նյութի ավելացմամբ եւ ստացված նմուշի՝ դատարկ փորձանմուշով նոսրացմամբ (ոչ պակաս, քան 5 որոշում՝ յուրաքանչյուր նոսրացման համար): Ճշտությունը եւ ճշգրտությունը պետք է գտնվեն ընդունելիության սահմանված չափորոշիչների սահմաններում (ոչ ավելին, քան ± 15%): Անալիտիկ ընդգրկույթը (կիրառման ընդգրկույթը) պետք է իր մեջ ներառի փորձարկվող նմուշների նկատմամբ կիրառվող նոսրացումը:

30. Կիրառման ընդգրկույթի գնահատումը կարելի է անցկացնել մասնակի վալիդացման շրջանակներում: Թույլատրվում է կիրառել այլ մատրից, եթե ցույց է տրվել, որ այն չի ազդում ճշգրտության եւ ճշտության վրա:

Մատրիցի էֆեկտ

31. ԶՍ –մեթոդիկաներ կիրառելիս անհրաժեշտ է գնահատել մատրիցի էֆեկտը՝ տարբեր սուբյեկտներից օգտագործելով (աղբյուրներից) դատարկ նմուշների ոչ պակաս, քան 6 սերիա:

32. Մատրիցի առկայությամբ գագաթի առավելագույն մակերեսի՝ (որոշվում է վերլուծվող նյութի ավելացված հայտնի կոնցենտրացիայով պատրաստված դատարկ նմուշի վերլուծության միջոցով) մատրիցի բացակայությամբ գագաթի առավելագույն մակերեսի՝ (նույն կոնցենտրացիայով վերլուծվող նյութի մաքուր լուծույթ) մատրիցի յուրաքանչյուր սերիայի համար հարաբերությունը հաշվարկելու միջոցով բոլոր վերլուծվող նյութերի եւ ՆՍ-ի համար անհրաժեշտ է հաշվարկել մատրիցի էֆեկտը (ՄԷ): Անհրաժեշտ է հաշվարկել ըստ ՆՍ-ի կարգավորված ՄԷ-ը (որպես վերլուծվող նյութի ՄԷ-ի՝ ՆՍ ՄԷ-ի վրա բաժանման արդյունքում ստացվող քանորդը): 6 կենսաբանական նմուշների համար հաշվարկված՝ ըստ ՆՍ-ի կարգավորված ՄԷ-ի հարաբերական ստանդարտ շեղումը չպետք է գերազանցի 15%-ը: Չափումներն իրականացվում են ՈՀ-ի համար նմուշների կոնցենտրացիաների ստորին եւ վերին մակարդակի համար:

Նման մոտեցման ոչ կիրառելի լինելու դեպքում (օրինակ՝ իրական ժամանակի ռեժիմում փորձանմուշը պատրաստելիս) անհրաժեշտ է գնահատել սերիաների միջեւ արձագանքների փոփոխականությունը ոչ պակաս, քան մատրիցի 6 սերիաների վերլուծության միջոցով, որի մեջ ՈՀ-ի համար նմուշների կոնցենտրացիայի ստորին եւ վերին մակարդակներում ավելացված է վերլուծվող նյութը: Վալիդացման հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է ներկայացնել վերլուծվող նյութի եւ ՆՍ-ի գագաթների մակերեսները, ինչպես նաեւ յուրաքանչյուր նմուշի հաշվարկված կոնցենտրացիաները: Սերիայի համար համեմատական ստանդարտ շեղումը չպետք է գերազանցի 15%-ը:

33. Եթե մատրիցը պակաս մատչելի է, ապա կարելի է օգտագործել ոչ պակաս, քան մատրիցի 6 տարբեր սերիաներ, սակայն նման մոտեցումն անհրաժեշտ է հիմնավորել: Այդ դեպքում նույնպես անհրաժեշտ է գնահատել մատրիցի էֆեկտը:

34. Եթե հետազոտության սուբյեկտներին կամ կենդանիներին պարէնտերալ ներմուծման համար նախատեսված դեղապատրաստուկը պարունակում է օժանդակ նյութեր, որոնք կարող են առաջացնել մատրիցի էֆեկտ (օրինակ՝ պոլիէթիլենգլիկոլ կամ պոլիսորբատ)՝ ի լրումն դատարկ մատրիցի, մատրիցի էֆեկտը գնահատում են՝ օգտագործելով նշված օժանդակ նյութերը պարունակող մատրիցը: Եթե ապացուցված չէ, որ նշված օժանդակ նյութերը ենթարկվում են մետաբոլիզմի (նյութափոխանակության) կամ կենսաձեւափոխման (բիոտրանսֆորմացիայի) in vivo պայմաններում, վերլուծության համար մատրիցը ստանում են հետազոտության այն սուբյեկտներից կամ կենդանիներից, որոնց ներմուծել են այդ օժանդակ նյութերը: Օժանդակ նյութերի ազդեցությունը կարելի է գնահատել ՄԷ-ն հաշվարկելու կամ օժանդակ նյութ չպարունակող դատարկ մատրիցում բարձր կոնցենտրացիայով փորձարկվող նմուշի նոսրացմամբ հետազոտություն անցկացնելու միջոցով:

35. Ի լրումն ստանդարտ կենսաբանական նմուշների՝ մատրիցի էֆեկտը խորհուրդ է տրվում գնահատել «ոչ ստանդարտ» նմուշների (օրինակ՝ հիպերլիպիդեմիկ պլազմայի կամ հեմոլիզի ենթարկված արյունից ստացված պլազմայի նմուշների) վրա: Եթե վերլուծության ենթակա են պացիենտների (օրինակ՝ երիկամային կամ լյարդային անբավարարությամբ) հատուկ խմբերից վերցված նմուշները, ապա մատրիցի էֆեկտն առաջարկվում է գնահատել՝ այդ պացիենտների կենսաբանական նմուշների կիրառմամբ:

Կայունությունը

36. Համոզվելու համար, որ փորձանմուշների նախապատրաստման եւ նմուշների հաջորդ վերլուծության յուրաքանչյուր փուլ, ինչպես նաեւ դրանց պահման պայմանները չեն ազդել վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիայի պահպանման հաստատունության վրա, կատարվում է կայունության հետազոտություն:

37. Կայունությունն անհրաժեշտ է գնահատել անալիտիկ մեթոդիկայի յուրաքանչյուր փուլի համար, այսինքն՝ ստանալ ապացույցներ այն մասին, որ այն պայմանները, որոնց համար կատարվել են կայունության հետազոտություններ (օրինակ՝ կենսաբանական ձեւի նմուշ, հակակոագուլյանտի առկայություն, կոնտեյների (փաթեթվածքի) նյութը, պահում եւ վերլուծության պայմաններ) համանման են փորձարկվող նմուշների վերլուծության իրական պայմաններին: Գրականության աղբյուրներին հղում կատարելը բավարար պայման չի համարվում:

38. Հետազոտվող նմուշի մեջ վերլուծվող նյութի կայունությունը գնահատում են՝ օգտագործելով ՈՀ-ի համար կոնցենտրացիայի ստորին եւ վերին մակարդակի նմուշները, որոնք հետազոտում են անմիջապես դրանց փորձանմուշները նախապատրաստելուց եւ այն պայմաններում պահելուց հետո, որում կատարվում է աշխատանքը փորձարկվող նմուշների հետ: ՈՀ-ի համար նմուշները, որպես կանոն, վերլուծում են ըստ նոր պատրաստված աստիճանավորման լուծույթների հաշվարկված աստիճանավորման կորի: Ստացված կոնցենտրացիաները համեմատում են նոմինալ կոնցենտրացիաների հետ: Կոնցենտրացիաներից յուրաքանչյուրի համար ճշտությունը (միջին արժեքների համար) պետք է գտնվի նոմինալ արժեքից ± 15%-ի սահմաններում:

39. Անհրաժեշտ է, հաշվի առնելով գծային ընդգրկույթը եւ դետեկտորի որոշման ընդգրկույթը, համապատասխան նոսրացումներից հետո փորձարկել ելակետային ու աշխատանքային լուծույթների կայունությունը:

40. Կայունության հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել պահման տարբեր պայմաններում (օրինակ՝ կիրառելով «վատագույն դեպքի» մոտեցումը)՝ ըստ փաստացի վերլուծվող հետազոտվող նմուշների պահման ժամկետներին հավասար կամ գերազանցող ժամկետների:

41. Անհրաժեշտ է կատարել կայունության հետեւյալ փորձարկումները՝

ա) վերլուծվող նյութի եւ ՆՍ-ի ելակետային ու աշխատանքային լուծույթների կայունությունը.

բ) վերլուծվող նյութ պարունակող՝ սառեցված եւ հալեցված կենսաբանական նմուշի կայունությունը («սառեցում-հալեցում» ոչ պակաս, քան 3 պարբերաշրջանով սառեցման պայմաններից սենյակային ջերմաստիճան կամ փորձանմուշների նախապատրաստման պայմանների ջերմաստիճան տեղափոխված).

գ) կենսաբանական նմուշում վերլուծվող նյութի կարճաժամկետ կայունությունը սենյակային ջերմաստիճանում կամ փորձանմուշի պատրաստման պայմանների ջերմաստիճանում.

դ) վերլուծվող նյութ պարունակող կենսաբանական նմուշի բնական պայմաններում պահում (սառեցված վիճակում):

42. Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է կատարել հետեւյալ փորձարկումները (եթե կիրառելի է)՝

ա) փորձանմուշի նախապատրաստումից հետո նմուշի կայունությունը սենյակային ջերմաստիճանում կամ պահման այն պայմաններում, որոնք կիրառվելու են վերլուծության ժամանակ.

բ) ներարկչի (ինժեկտորի) կամ ավտոմատ բաժնավորիչի ջերմաստիճանում փորձանմուշի ավտոմատ կերպով ներմուծման համար սարքում փորձանմուշները նախապատրաստման ենթարկված նմուշների կայունությունը:

43. Կայունության ուսումնասիրություն՝ սառեցման եւ հալեցման ժամանակ: ՈՀ-ի համար նմուշները պահվում են սառեցված վիճակում՝ սառցախցիկում նախատեսված ջերմաստիճանում եւ այնուհետեւ հալեցվում են սենյակային ջերմաստիճանում կամ փորձանմուշների նախապատրաստման ջերմաստիճանում: Լրիվ հալեցնելուց հետո նմուշները կրկին սառեցնում են նույն պայմաններում: Յուրաքանչյուր պարբերաշրջանում նմուշները պետք է գտնվեն սառեցված վիճակում առնվազն 12 ժամվա ընթացքում: «Սառեցում-հալեցում» կայունության ուսումնասիրության պարբերաշրջանների թիվը պետք է լինի հավասար կամ գերազանցի փորձարկվող նմուշների համար նման պարբերաշրջանների թիվը:

44. Վերլուծվող նյութ պարունակող սառեցված կենսաբանական նմուշի բնական պայմաններում պահման ուսումնասիրությունը: ՈՀ-ի համար նմուշներն անհրաժեշտ է սառեցնել նույն պայմաններում եւ պահել այդ պայմաններում այնքան, որքան փորձարկվող նմուշները կամ ավելի երկար: Ցածր մոլեկուլյար օրգանական միացությունների նկատմամբ կարելի է կիրառել ծայրահեղ տարբերակների հետազոտության վրա հիմնված մոտեցում (բրեկետինգի մեթոդ), օրինակ՝ եթե կայունությունը հաստատվել է -70 եւ -20 °С ջերմաստիճաններում, այդ ընդգրկույթում ընկնող ջերմաստիճաններում կայունության հետազոտություն չի պահանջվում: Խոշոր մոլեկուլների (օրինակ՝ պեպտիդների եւ սպիտակուցների) կայունությունն անհրաժեշտ է հաստատել ջերմաստիճաններից յուրաքանչյուրի համար, որոնց դեպքում իրականացվելու է կենսաբանական նմուշների պահումը: Ի լրումն ՈՀ-ի համար նմուշների՝ կարելի է կիրառել փորձարկվող նմուշներ, սակայն միայն փորձարկվող նմուշների կիրառումը բավարար չէ, քանի որ դրանցում հայտնի չեն վերլուծվող նյութի նոմինալ կոնցենտրացիաները: Պահման բնական պայմաններում կայունության ուսումնասիրության արդյունքները պետք է ստացվեն՝ մինչ հաշվետվությունը կազմելը:

45. Ելակետային եւ աշխատանքային լուծույթների կայունության ուսումնասիրություն: Չի պահանջվում յուրաքանչյուր կոնցենտրացիայի համար աշխատանքային լուծույթների կայունության հաստատում, կարելի է սահմանափակվել ծայրահեղ տարբերակների կայունության հաստատմամբ (բրեկետինգի մեթոդով): Կայուն իզոտոպներով նշանադրված ներքին ստանդարտների կայունությունը հաստատել չի պահանջվում, եթե հաստատված է, որ այն պայմաններում, որոնց համար հաստատված է վերլուծվող նյութի կայունությունը, տեղի չեն ունենում իզոտոպային փոխանակման ռեակցիաներ:

46. Մի քանի վերլուծվող նյութերով հետազոտությունների մասով, ներառյալ կենսահամարժեքության առանձին հետազոտությունները, անհրաժեշտ է հաստատել՝ բոլոր վերլուծվող նյութերը պարունակող կենսաբանական նմուշում յուրաքանչյուր վերլուծվող նյութի կայունությունը:

47. Հաստատելու համար այն, որ անալիտիկ մեթոդիկայով որոշվող՝ վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիաներն արտացոլում են դրա՝ հետազոտության սուբյեկտի կենսաբանական նմուշներում իրական պարունակությունը դրանց նմուշառման պահին, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել նմուշառումից անմիջապես հետո եւ ընդհուպ մինչեւ դրանք պահման պայմաններում տեղադրելը՝ փորձանմուշների հետագա պատրաստման ընթացքում կենսաբանական նմուշում վերլուծվող նյութի կայունությունը: Նման կայունության հաստատման անհրաժեշտությունը պետք է դիտարկել մասնավոր կարգով՝ հիմք ընդունելով վերլուծվող նյութի քիմիական կառուցվածքը:

3. Մասնակի վալիդացումը

48. Վաղ վալիդացված անալիտիկ մեթոդիկայի աննշան փոփոխությունների դեպքում (կախված այդպիսի փոփոխությունների բնույթից), որպես կանոն, լրիվ վալիդացում կատարելու անհրաժեշտություն չկա: Այն փոփոխություններին, որոնց մասով թույլատրվում է մասնակի վալիդացման իրականացում, դասվում են կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի փոխանցումը մեկ այլ լաբորատորիա, սարքավորման փոխարինում, կիրառման ընդգրկույթի փոփոխություն, կենսաբանական նմուշի սահմանափակ ծավալ, կենսաբանական նմուշի տարատեսակի կամ կենդանու տեսակի փոփոխություն, հակակոագուլյանտի փոխարինում, փորձանմուշների նախապատրաստման ընթացակարգի, պահման պայմանների փոփոխություն եւ այլն: Հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է արտացոլել տեղի ունեցած բոլոր փոփոխությունները եւ հիմնավորել կրկնվող կամ մասնավոր վալիդացման ծավալը:

Մասնակի վալիդացման ծավալը կարող է ենթադրել աշխատանքների այն ծավալը, որն սկսվում է պարբերաշրջանի մեջ միայն ճշգրտության եւ ճշտության գնահատման կատարման մեջ կայացող նվազագույն ծավալից եւ վերջանում՝ լրիվ վալիդացման կատարմամբ:

4. Խաչաձեւ վալիդացում

49. Եթե տվյալներն ստացվել են տարբեր մեթոդների (մեթոդիկաների) օգնությամբ հետազոտությունների խմբի շրջանակներում կամ նույն մեթոդիկայի կիրառմամբ տարբեր լաբորատորիաներում մեկ հետազոտության շրջանակներում, ապա անհրաժեշտ է համեմատել ստացված տվյալները եւ կատարել կիրառված մեթոդների (մեթոդիկաների) վալիդացում: Բազմակենտրոնային հետազոտության շրջանակներում փորձանմուշների նախապատրաստման գործում տարբերությունները կամ այլ անալիտիկ մեթոդի կիրառումը կարող է հանգեցնել տարբեր արդյունքների: Խաչաձեւ վալիդացումը հնարավորինս պետք է հասցնել մինչեւ փորձարկվող նմուշների վերլուծությունը: Խաչաձեւ վալիդացման շրջանակներում կիրառված բոլոր անալիտիկ մեթոդների (մեթոդիկաների) միջոցով անհրաժեշտ է կատարել ՈՀ-ի համար նմուշների կամ փորձարկվող նմուշների վերլուծություն: Տարբեր մեթոդների (մեթոդիկաների) օգնությամբ՝ ՈՀ-ի համար նմուշների համար ստացված ճշտության միջին արժեքները չպետք է տարբերվեն ավելի քան ± 15%-ով, սակայն բավարար հիմնավորման դեպքում դրանք կարող են տարբերվել ավելի բարձր մեծությամբ: Փորձարկվող նմուշների երկու արժեքների միջեւ սխալանքը պետք է տեղավորվի դրանց միջին արժեքից 20%-ի ընդգրկույթում 67%-ից ոչ պակաս կրկնումների համար:

III. Փորձարկվող նմուշների վերլուծությունը

50. Անալիտիկ մեթոդիկայի լրիվ վալիդացումն ավարտելուց հետո անցնում են փորձարկվող նմուշների վերլուծությանը: Մինչ փորձարկվող նմուշների վերլուծությունն սկսելը անհրաժեշտ է կատարել կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի պիտանիության ստուգում:

51. Անալիտիկ պարբերաշրջանի կիրառելիությունն ապահովելու նպատակով փորձարկվող նմուշների, ՈՀ-ի համար նմուշների եւ աստիճանավորման լուծույթների փորձանմուշների նախապատրաստումն անհրաժեշտ է իրականացնել վալիդացված անալիտիկ մեթոդիկային համապատասխան:

1. Անալիտիկ պարբերաշրջանը

52. Անալիտիկ պարբերաշրջանը բաղկացած է դատարկ նմուշից (վերլուծվող նյութ կամ ՆՍ չպարունակող՝ մշակման ենթարկված կենսաբանական նմուշից) եւ զրոյական նմուշից (ՆՍ պարունակող՝ մշակման ենթարկված կենսաբանական նմուշից), ոչ պակաս, քան 6 կոնցենտրացիաներով աստիճանավորման լուծույցներից, ոչ պակաս, քան 3 կոնցենտրացիայով՝ ՈՀ-ի համար նմուշներից (ստորին, միջին եւ վերին մակարդակներ) 2 կրկնումներում (կամ փորձարկվող նմուշների քանակությունից ոչ պակաս, քան 5%՝ կախված նրանից, թե որն է ավելի շատ) եւ վերլուծության ենթակա փորձարկվող նմուշներից: Եթե ելակետային լուծույթների նոմինալ կոնցենտրացիաները չեն որոշվել, ապա աստիճանավորման լուծույթները եւ ՈՀ-ի համար նմուշներն անհրաժեշտ է պատրաստել առանձին՝ կիրառելով պատրաստված տարբեր ելակետային լուծույթներ: Բոլոր նմուշները (աստիճանավորման լուծույթները, ՈՀ-ի համար նմուշները եւ փորձարկվող նմուշները)՝ որպես նմուշների միասնական սերիա, ենթակա են փորձանմուշների նախապատրաստման այն հերթականությամբ, որով դրանք պետք է վերլուծվեն: Միասնական սերիան այնպիսի նմուշներ են, որոնք միեւնույն ժամանակ ենթակա են փորձանմուշների նախապատրաստման, այսինքն՝ նման պայմաններում նույն ռեակտիվների օգտագործմամբ նույն անալիտիկի կողմից հետեւողական անընդհատ մշակման: Անհրաժեշտ է խուսափել մեկ անալիտիկ պարբերաշրջանում որպես մի քանի սերիա առանձին պատրաստված նմուշների վերլուծությունից: Եթե դրանից խուսափել չի հաջողվում (օրինակ՝ փորձանմուշները պատրաստելիս կայունության մասով սահմանափակումների արդյունքում), ապա յուրաքանչյուր սերիա պետք է իր մեջ ներառի ՈՀ-ի համար՝ կոնցենտրացիայի առնվազն 3 մակարդակների նմուշներ (ստորին, միջին եւ վերին): Ստանդարտ ներքին ընթացակարգում (այսուհետ՝ ՍՆԸ) կամ հետազոտությունների մասով աշխատանքային փաստաթղթերում անհրաժեշտ է նախապես սահմանել ընդունելիության չափորոշիչներն ամբողջ անալիտիկ պարբերաշրջանի եւ դրա առանձին սերիաների համար:

53. Արդյունքների փոփոխականությունը նվազեցնելու նպատակով կենսահամարժեքության հետազոտություններում 1 սուբյեկտից բոլոր նմուշների վերլուծությունը խորհուրդ է տրվում իրականացնել 1 անալիտիկ պարբերաշրջանի շրջանակներում: ՈՀ-ի համար նմուշներն անհրաժեշտ է բաշխել ըստ պարբերաշրջանի այնպես, որ ապացուցվի ճշտությունը եւ ճշգրտությունը ամբողջ պարբերաշրջանի համար:

2. Անալիտիկ պարբերաշրջանի կիրառելիության չափորոշիչները

54. Արձանագրությունում, հետազոտության պլանում կամ ՍՆԸ-ում անհրաժեշտ է սահմանել անալիտիկ պարբերաշրջանի ընդունելի կամ ոչ ընդունելի չափորոշիչները: Եթե ամբողջ պարբերաշրջանը բաղկացած է մի քանի սերիայից, ապա կիրառելիության չափորոշիչները պետք է բաշխվեն ամբողջ պարբերաշրջանի եւ (կամ) առանձին՝ յուրաքանչյուր սերիայի վրա: Պարբերաշրջանը կարող է լինել ընդունելի՝ չնայած չափորոշիչները չպահպանելու հետ կապված՝ սերիայի անընդունելիությանը:

55. Անհրաժեշտ է սահմանել անալիտիկ պարբերաշրջանի կիրառելիության հետեւյալ չափորոշիչները՝

ա) աստիճանավորման լուծույթների փորձառապես հաշվարկված կոնցենտրացիաները պետք է գտնվեն նոմինալ արժեքներից ± 15%-ի սահմաններում (բացառությամբ ՔՈՍՍ-ի, որոնց համար այդ արժեքները կարող են գտնվել ± 20%-ի սահմաններում): Այդ չափորոշչին պետք է համապատասխանեն աստիճանավորման լուծույթների ոչ պակաս ,քան 75%-ը՝ առնվազն 6 տարբեր կոնցենտրացիաների համար: Եթե աստիճանավորման լուծույթի համար արդյունքը չի համապատասխանում այդ չափորոշիչներին, ապա այդ արդյունքը պետք է բացառվի, իսկ աստիճանավորման կորը պետք է վերահաշվարկվի առանց այդ արդյունքը հաշվի առնելու (կրկնակի ռեգրեսիոն անալիզ): Եթե շեղված արդյունքը վերաբերում է ՔՈՍՍ մակարդակով աստիճանավորման լուծույթին, ապա նման անալիտիկ պարբերաշրջանի համար որպես ՔՈՍՍ ծառայելու է գծայնության ընդգրկույթից հաջորդ նվազագույն ընդունելի աստիճանավորման լուծույթը: Եթե առավելագույն կոնցենտրացիայով աստիճանավորման լուծույթի համար արդյունքը ընդունելի չէ, ապա նման անալիտիկ պարբերաշրջանի համար որպես ՔՈՎՍ ծառայելու է գծայնության ընդգրկույթից հաջորդ առավելագույն ընդունելի աստիճանավորման լուծույթը: Վերահաշվարկված անալիտիկ ընդգրկույթը պետք է ընդգրկի ՈՀ-ի համար բոլոր նմուշները (ստորին, միջին եւ վերին մակարդակի).

բ) ՈՀ-ի համար նմուշների ճշտության արժեքները պետք է գտնվեն նոմինալ արժեքներից ± 15%-ի սահմաններում: Այդ չափորոշչին պետք է համապատասխանեն ՈՀ-ի համար նմուշների ոչ պակաս, քան 67%-ը եւ յուրաքանչյուր կոնցենտրացիայի համար նմուշների առնվազն ոչ պակաս, քան 50%-ը: Եթե այդ չափորոշիչները չեն պահպանվում, ապա անալիտիկ պարբերաշրջանն անհրաժեշտ է խոտանել, իսկ հետազոտվող նմուշները ենթարկել կրկնակի պատրաստման եւ վերլուծության: Մի քանի վերլուծվող նյութ միաժամանակ որոշելիս դրանցից յուրաքանչյուրին պետք է համապատասխանի առանձին աստիճանավորման կոր: Եթե ըստ վերլուծվող նյութերից մեկի անալիտիկ պարբերաշրջանը համարվում է ընդունելի, սակայն ըստ մեկ այլի՝ անընդունելի է, ապա թույլատրվում է կիրառել ընդունելի վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիայի մասով տվյալները, սակայն շեղված վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիան որոշելու համար նմուշներն անհրաժեշտ է ենթարկել կրկնակի պատրաստման եւ վերլուծության:

56. Եթե աստիճանավորման լուծույթների կրկնակի կիրառման ժամանակ դրանցից մեկը՝ ՔՈՍՍ կամ ՔՈՎՍ, դառնում է անընդունելի, ապա մեթոդիկայի անալիտիկ ընդգրկույթը չի փոփոխվում:

57. ՈՀ-ի համար նմուշների յուրաքանչյուր կոնցենտրացիայի համար անհրաժեշտ է հաշվարկել բոլոր ընդունված պարբերաշրջանների ճշտության եւ ճշգրտության միջին արժեքները եւ ընդգրկել դրանք անալիտիկ հաշվետվության մեջ: Եթե ճշտության միջին արժեքները եւ ճշգրտության արժեքները գերազանցում են 15%-ը, նման շեղումները բացատրելու նպատակով անհրաժեշտ է անցկացնել լրացուցիչ փորձաքննություն: Կենսահամարժեքության հետազոտություններում նման արդյունքները կարող են հանգեցնել տվյալների անընդունելիության:

3. Անալիտիկ ընդգրկույթ (Calibration range)

58. Եթե մինչ փորձարկվող նմուշների վերլուծությունը հայտնի է կամ ակնկալվում է, որ փորձարկվող նմուշներում վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիաների ընդգրկույթը կլինի նեղ, ապա փորձարկվող նմուշներում կոնցենտրացիաների հուսալի հաշվարկ կատարելու նպատակներով խորհուրդ է տրվում կամ նեղացնել անալիտիկ ընդգրկույթը եւ դրան ադապտացնել ՈՀ-ի համար նմուշների կոնցենտրացիաները, կամ ներառել համապատասխան կոնցենտրացիաներով՝ ՈՀ-ի համար նոր նմուշներ:

59. Եթե վերլուծության արդյունքների նեղ ընդգրկույթ չի ակնկալվում, սակայն այն երեւում է նմուշների վերլուծությունն սկսելուց հետո, ապա խորհուրդ է տրվում դադարեցնել վերլուծությունը եւ կամ նեղացնել սահմանված անալիտիկ ընդգրկույթը, վերանայելով ՈՀ-ի համար նմուշների առկա կոնցենտրացիաները, կամ էլ մինչ փորձարկվող նմուշների վերլուծության վերականգնումը՝ ներառել անալիտիկ ընդգրկույթում լրացուցիչ կոնցենտրացիաներով ՈՀ-ի համար նմուշներ: Մինչեւ անալիտիկ ընդգրկույթի օպտիմիզացումը՝ վերլուծված նմուշների կամ ՈՀ-ի համար կոնցենտրացիաների կրկնակի վերլուծություն չի պահանջվում:

60. Սույն պահանջների 59-րդ կետում նշված կանոնը նույնպես կիրառելի է, եթե պարզվում է, որ փորձարկվող նմուշներում վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիաների մեծ քանակություն գերազանցում է որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանը: Այդ դեպքում հնարավորինս անհրաժեշտ է ընդլայնել անալիտիկ ընդգրկույթը եւ ներառել ՈՀ-ի համար լրացուցիչ նմուշներ կամ էլ փոփոխել դրանց կոնցենտրացիան:

61. Փորձարկվող նմուշների համար սահմանված կոնցենտրացիաների ընդգրկույթ պետք է մտնեն ՈՀ-ի համար նմուշների առնվազն 2 կոնցենտրացիա: Եթե անալիտիկ ընդգրկույթը փոփոխվում է, ապա արձագանքման ֆունկցիան հաշվարկելու եւ ճշտությունն ու ճշգրտությունը հաստատելու նպատակներով կենսաանալիտիկ մեթոդիկան ենթակա է կրկնակի (մասնակի) վալիդացման:

4. Փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծությունը

62. Մինչ նմուշների վերլուծությունն սկսելը՝ վալիդացման արձանագրությունում, վերլուծության պլանում կամ ՍՆԸ-ում անհրաժեշտ է որոշել փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծության հնարավոր պատճառները եւ անալիտիկ հաշվետվության մեջ ընդգրկման ենթակա արժեքների ընտրության չափորոշիչները: Հետազոտության հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է հիմնավորել նմուշների քանակը (եւ դրանց՝ ընդհանուր քանակից մասնաբաժինը), որոնք ենթարկվել են կրկնակի վերլուծության:

63. Փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծությունը կարող է անցկացվել նաեւ հետեւյալ պատճառներով՝

ա) աստիճանավորման լուծույթների եւ (կամ) ՈՀ-ի համար նմուշների ճշտության նկատմամբ ընդունելիության չափորոշիչները չկատարելու հետեւանքով անալիտիկ պարբերաշրջանի խոտանում.

բ) ՆՍ-ի անալիտիկ ազդանշանը զգալիորեն տարբերվում է աստիճանավորման լուծույթներից եւ ՈՀ-ի համար նմուշներից ստացված ազդանշանից (եթե նման չափորոշիչներ նախապես սահմանված են ՍՆԸ-ում).

գ) նմուշները ներմուծելիս սխալներ կամ անալիտիկ սարքավորման անսարքինություն.

դ) պարբերաշրջանների առկայություն, որոնցում՝

ստորին մակարդակով աստիճանավորման նմուշը հանվել է աստիճանավորման կորից.

hաշվարկված կոնցենտրացիաները գերազանցում են որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանը.

տվյալ պարբերաշրջանի համար հաշվարկված կոնցենտրացիաները գտնվում են ՔՈՍՍ-ից ցածր, ինչը, այլ պարբերաշրջանների հետ համեմատած, հանգեցրել է դրա ՔՈՍՍ-ի ավելացմանը.

ե) մինչ դեղապատրաստուկի ընդունումը (ներմուծումը) ստացված կենսաբանական նմուշում կամ ՔՈՍՍ-ի մակարդակներում դատարկ նմուշներում վերլուծվող նյութի հայտնաբերումը.

զ) քրոմատագրման եղանակով վերլուծության պիտանիությունն ստուգելիս կիրառելիության չափորոշիչներին անհամապատասխանությունը:

64. Որպես կանոն, փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծությունը ֆարմակոկինետիկ պատճառներով կենսահամարժեքության հետազոտություններում համարվում է անընդունելի, քանի որ այն կարող է ազդել հետազոտության արդյունքների վրա եւ խեղաթյուրել դրանք: Այդ դեպքում կրկնակի վերլուծությունը կարելի է դիտարկել որպես լաբորատոր փորձաքննության մի մաս՝ անոմալ արդյունքների հնարավոր պատճառները պարզաբանելու եւ հետագայում նման խնդիրների առաջացումը կանխելու նպատակով:

65. Եթե կրկնակի վերլուծությունը կատարվել է մինչ դեղապատրաստուկի ընդունումը (ներմուծումը) ստացված կենսաբանական նմուշներում վերլուծվող նյութի հայտնաբերման արդյունքում կամ ֆարմակոկինետիկ պատճառներով, ապա անհրաժեշտ է նկարագրել կրկնակի վերլուծության ենթարկված նմուշները եւ ներկայացնել սկզբնական արժեքների, կրկնակի վերլուծության պատճառների, կրկնակի վերլուծության ընթացքում ստացված արժեքների մասին տվյալներն ու նշել արդյունքում ընդունված արժեքները եւ ընդունելիության հիմնավորումները:

66. Եթե վալիդացման ընթացքում ապացուցվել է կրկնակի ներարկման համար բավարար ճշգրտությունը եւ փորձանմուշների ավտոմատ կերպով ներմուծման համար նախատեսված սարքում նախապատրաստված նմուշների կայունությունը, ապա սարքավորման անսարքինության դեպքում թույլատրվում է նմուշների կրկնակի ներարկում: Առանց որեւէ սահմանված անալիտիկ պատճառի ամբողջ անալիտիկ պարբերաշրջանի կամ աստիճանավորման լուծույթների առանձին նմուշների կամ ՈՀ-ի համար նմուշների աստիճանավորման ժամանակ տարրական խոտանի պատճառով կամ ՈՀ-ի համար նմուշների կրկնակի ներարկում չի թույլատրվում:

67. Հետազոտության սուբյեկտների անվտանգությունը պետք է գերակայի հետազոտության ցանկացած այլ ասպեկտի նկատմամբ: Այդ իսկ պատճառով այն ապահովելիս կարող են առաջանալ այլ հանգամանքներ, որոնք պահանջում են փորձանմուշների կրկնակի պատրաստում եւ (կամ) առանձին փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծություն (օրինակ՝ եթե հայտնաբերվել են անսպասելի կամ խիստ առանձնացող արդյունքներ, որոնք կարող են ազդել պացիենտի անվտանգության վրա):

5. Ինտեգրացում (քրոմատագրիչների մշակում)

68. ՍՆԸ-ում անհրաժեշտ է նկարագրել ինտեգրումը եւ քրոմատագրիչների կրկնակի ինտեգրումը: Անալիտիկ հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է բացատրել տվյալ ՍՆԸ-ից՝ ընթացակարգերի կատարման ընթացքում բոլոր շեղումները: Քրոմատագրիչների ինտեգրման պարամետրերը եւ կրկնակի ինտեգրման դեպքում ինտեգրման սկզբնական եւ վերջնական տվյալներն անհրաժեշտ է ներառել լաբորատորիայի փաստաթղթերում եւ ներկայացնել ըստ պահանջի:

IV. Ակտիվ փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծություն

69. Աստիճանավորման լուծույթների եւ ՈՀ-ի համար նմուշների կիրառումը վալիդացման ժամանակ ոչ միշտ են ընդօրինակում իրական փորձարկվող նմուշները: Փորձանմուշների նախապատրաստման եւ նմուշների պահման ընթացքում տարբերությունները (օրինակ՝ սպիտակուցների հետ կապելիս, հայտնի եւ ոչ հայտնի մետաբոլիտների վերափոխումը, նմուշների անհամասեռությունը (հետերոգենությունը) կամ ուղեկից դեղապատրաստուկների կիրառումը) կարող են ազդել նման նմուշներում վերլուծվող նյութի որոշման ճշտության եւ ճշգրտության վրա: Հարկ է գնահատել փորձարկվող ակտիվ նմուշների ճշտությունը մյուս օրերին առանձին պարբերաշրջաններում դրանց կրկնակի վերլուծության միջոցով: Հետազոտության ծավալը կախված է վերլուծվող նյութի եւ փորձարկվող նմուշների հատկություններից եւ պետք է հիմնված լինի անալիտիկ մեթոդի (մեթոդիկայի) եւ վերլուծվող նյութի բնույթի վրա: Այնուհանդերձ, պետք է առաջնորդվել հետեւյալ կանոնով՝ եթե նմուշների թիվը չի գերազանցում 1000-ը, ապա կրկնակի վերլուծության ենթակա է փորձարկվող նմուշների 10%-ը, իսկ եթե այն գերազանցում է 1000-ը՝ ապա փորձարկվող նմուշների ընդհանուր թվից 5%-ը: Անհրաժեշտ է կիրառել Сmax-ին եւ վերացման (էլիմինացիայի) ֆազին համապատասխանող նմուշներ:

70. Ի սկզբանե ստացված կոնցենտրացիայի եւ կրկնակի վերլուծության արդյունքում ստացված կոնցենտրացիայի միջեւ հարաբերական սխալանքը չպետք է գերազանցի 20%-ը՝ առնվազն 67%-ի դեպքում: Հարաբերական սխալանքը հաշվարկվում է հետեւյալ բանաձեւով՝

Հարաբերական սխալանք = × 100%

20%-ը գերազանցող հարաբերական սխալանքը կարող է ցույց տալ վերլուծական սխալանքները եւ ենթակա է հետազոտության:

71. Եթե ակտիվ փորձարկված նմուշների վերլուծության ժամանակ բացահայտվել են տարաբնույթ արդյունքներ, ապա անհրաժեշտ է որոշել դրանց պատճառները եւ ձեռնարկել պատշաճ միջոցներ ոչ բավարար ճշտության (եւ ճշգրտության) նվազեցման համար:

72. Ակտիվ փորձարկված նմուշների կրկնակի վերլուծությունն անհրաժեշտ է իրականացնել առնվազն հետեւյալ դեպքերում.՝

ա) յուրաքանչյուր տեսակի կենդանու համար տոքսիկոկինետիկ հետազոտություններ անցկացնելիս.

բ) կենսահամարժեքության բոլոր հենակետային (գրանցման) հետազոտություններում.

գ) մարդու մոտ առաջին անգամ անցկացվող բոլոր կլինիկական հետազոտություններում.

դ) պացիենտների մոտ առաջին անգամ անցկացվող բոլոր կլինիկական հետազոտություններում.

ե) լյարդի եւ (կամ) երիկամային անբավարարությամբ պացիենտների մոտ առաջին անգամ կատարված բոլոր կլինիկական հետազոտություններում:

Կենդանիների վրա հետազոտություններ կատարելիս փորձարկված ակտիվ նմուշների կրկնակի վերլուծությունը թույլատրվում է անցկացնել միայն վաղ փուլի հետազոտություններում՝ պայմանով, որ դեղապատրաստուկի ներմուծված դեղաչափի եւ վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիայի վերաբերյալ հենակետային հետազոտությունների համար նման վերլուծությունը ռեպրեզենտատիվ (ներկայացուցչական) է:

73. Նմուշները ենթակա չեն մեկը մյուսի հետ խառնման, քանի որ դա կարող է սահմանափակել խիստ առանձնացող արդյունքների բացահայտումը:

V. Պոլիմերկապակցող մեթոդներ (լիգանդը կապելու մեթոդները)

1. Ստանդարտ նմուշներ

74. Մակրոմոլեկուլները հետերոգեն են, այդ իսկ պատճառով կարող են տատանվել դրանց ակտիվությունն ու իմունոռեակտիվությունը: Ստանդարտ նյութը պետք է լինի լավ նկարագրված եւ փաստաթղթավորված (օրինակ՝ պետք է ունենա վերլուծության սերտիֆիկատ եւ ստանդարտ նյութի ծագումը հաստատող փաստաթղթեր): Մատչելիների նմուշներից անհրաժեշտ է կիրառել առավել մաքուրը: Աստիճանավորման ստանդարտներ եւ ՈՀ-ի համար նմուշներ պատրաստելիս խորհուրդ է տրվում կիրառել ստանդարտ նմուշի սերիա, որը կիրառվել է նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս: Ստանդարտ նմուշի սերիան՝ այն կիրառելուց առաջ փոփոխելիս անհրաժեշտ է անցկացնել դրա անալիտիկ բնութագրերի նկարագրությունը եւ գնահատել դրա կենսաանալիտիկ պիտանիությունը, համոզվելու համար, որ չեն խախտվել մեթոդի (մեթոդիկայի) ֆունկցիոնալ հատկանիշները:

2. Մեթոդիկայի վալիդացում

75. Մակրոմոլեկուլների հիման վրա դեղապատրաստուկների ֆարմակոկինետիկան ուսումնասիրելիս առավել հաճախ կիրառվում են լիգանդը կապելու վրա հիմնված մեթոդները (ԼԿՄ) կամ իմունոքիմիական մեթոդները: Վալիդացման սկզբունքները եւ փորձարկվող նմուշների վերլուծության մասով ցուցումներն անհրաժեշտ է կիրառել նաեւ ԼԿՄ-ի նկատմամբ: Սակայն նման մեթոդիկաները դրանց վալիդացումն անցկացնելիս կարող են դժվարություններ առաջացնել: Ելնելով մակրոմոլեկուլներին մասնահատուկ հատկություններից եւ դրանց բարդ կառուցվածքից՝ փորձանմուշների նախապատրաստման (արտազատման) գործընթացը դժվարին է, այդ իսկ պատճառով վերլուծությունը, որպես կանոն, կատարում են առանց վերլուծվող նյութի նախնական անջատման: Բացի այդ՝ նշված մեթոդիկաները թույլ չեն տալիս անմիջականորեն որոշել իրենց իսկ մոլեկուլների պարունակությունը (կոնցենտրացիան), այլ անուղղակիորեն չափում են մոլեկուլների՝ մեթոդում (մեթոդիկայում) կիրառվող ռեակտիվների հետ կապելու ռեակցիան:

Լրիվ վալիդացում

Սպեցիֆիկություն (յուրահատկություն)

76. Ռեակտիվների հետ կապելու սպեցիֆիկության տակ հասկացվում է ռեակտիվների՝ բացառապես ուսումնասիրվող վերլուծվող նյութի հետ կապվելու կարողությունը: Սպեցիֆիկությունը կապված է խաչաձեւ ռեակտիվության կոնցեպցիայի հետ: Տեսականորեն կապող ռեակտիվը պետք է լինի սպեցիֆիկ եւ չպետք է օժտված լինի «կառուցվածքով մոտ միացությունների» (օրինակ՝ էնդոգեն միացությունների, իզոձեւերի, վերլուծվող նյութի տարբերակային ձեւերի եւ ֆիզիկաքիմիական հատկություններով համանման միացությունների) եւ այն դեղապատրաստուկների հետ խաչաձեւ ռեակտիվությամբ, որոնց ուղեկցող ընդունումը հավանական է հետազոտության սուբյեկտների կողմից: Մեթոդը մշակելիս կամ այն վալիդացնելիս, որպես կանոն, նման «կառուցվածքով մոտ միացությունները» բացակայում են: Սպեցիֆիկության ուսումնասիրությունը կարելի է իրականացնել վալիդացումն ավարտելուց եւ վերլուծվող նյութի հատկությունների մասին տվյալները հավաքելուց հետո: Սպեցիֆիկությունն անհրաժեշտ է փորձարկել ՈՀ-ի համար նմուշների կիրառմամբ նախկինում երբեւէ ազդող նյութեր չպարունակած կենսաբանական նմուշների մեջ (այն կենդանիներից կամ սուբյեկտներից ստացված կենսաբանական նմուշները, որոնց երբեւէ չեն ներմուծել վերլուծվող նյութ) մատչելի «կառուցվածքով մոտ մոլեկուլների» աճող կոնցենտրացիաների կամ դեղապատրաստուկների ավելացման միջոցով, որոնք, ինչպես ակնկալվում է, կիրառվելու են միաժամանակ, ինչպես նաեւ ինչպես ՔՈՍՍ-ի մակարդակներում, այնպես էլ որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանի մակարդակում դիտարկվող մակրոմոլեկուլի վերլուծության ժամանակ մեթոդիկայի ճշտությունը որոշելու միջոցով: ՈՀ-ի համար նմուշների համար մեթոդիկայի ընդունելիության չափորոշիչները պետք է գտնվեն նոմինալ արժեքների ± 25% -ի սահմաններում:

Սելեկտիվությունը

77. Լիգանդը կապելու մեթոդիկայի սելեկտիվության տակ հասկացվում է կենսաբանական նմուշում ոչ մոտ միացությունների առկայությամբ դիտարկվող վերլուծվող նյութը որոշելու կարողությունը: Հաշվի առնելով մակրոմոլեկուլներին բնորոշ հատկությունները՝ դրանց արտազատում, որպես կանոն, չի կատարվում: Այդ կապակցությամբ, կենսաբանական նմուշում պարունակվող ոչ մոտ միացությունները (օրինակ՝ մակրոմոլեկուլների դեգրադացում իրականացնող ֆերմենտներ, հետերոֆիլ հակամարմիններ կամ ռեւմատոիդ գործոն) կարող են ազդեցություն գործել տվյալ վերլուծության ժամանակ քանակական որոշման արդյունքի վրա: Սելեկտիվությունը փորձարկվում է ՔՈՍՍ-ի մակարդակի կամ դրան մոտ կենսաբանական նմուշների ոչ պակաս, քան 10 աղբյուր գումարելու միջոցով: Նման աղբյուրները պետք է ներառեն հիպերլիպիդեմիկ եւ հեմոլիզիրացված նմուշներ: Հետազոտության մեջ անհրաժեշտ է ընդգրկել համապատասխան հիվանդությամբ տառապող պացիենտների պոպուլյացիայից վերցված կենսաբանական նմուշների աղբյուրներ: Սելեկտիվությունն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ՔՈՍՍ-ի կամ դրա մոտ մակարդակի վրա: Սելեկտիվությունը նույնպես նպատակահարմար է ուսումնասիրել վերլուծվող նյութի առավել բարձր կոնցենտրացիաների դեպքում: Եթե ազդեցությունը կրում է կոնցենտրացիայից կախված բնույթ, ապա անհրաժեշտ է որոշել այն նվազագույն կոնցենտրացիան, որի դեպքում նման ազդեցությունը զգալի է: Մեթոդիկայի ճշտության արժեքները պետք է գտնվեն առնվազն 80% ուսումնասիրված կենսաբանական նմուշների նոմինալ կոնցենտրացիայից ± 20%-ի (± 25% ՔՈՍՍ-ի դեպքում) սահմաններում:

Փոխանցման էֆեկտ

78. Ավտոմատացված բաժնորոշիչ սարքեր կիրառելիս անհրաժեշտ է ուսումնասիրել բարձր կոնցենտրացիայով վերլուծվող նյութի նմուշներից կամ որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանի աստիճանավորման ստանդարտից հետո դատարկ նմուշների տեղադրման միջոցով վերլուծվող նյութի նմուշներ փոխանցելու հնարավորությունը:

Կենսաբանական նմուշի տարատեսակի ընտրությունը:

79. Վերլուծության արդյունքի վրա կառուցվածքով մոտ էնդոգեն միացությունների բարձր կոնցենտրացիաների զգալի ազդեցության պատճառով որոշ մակրոմոլեկուլների որոշելը առանց դրանց՝ բարդ կենսաբանական նմուշներից կորզման, հնարավոր չէ: Չնայած նրան, որ կենսաբանական նմուշներից (օրինակ՝ իմունոաֆինային սորբենտների, ածուխում սորբցիայի կիրառմամբ) կամ այլընտրանքային մատրիցներից (օրինակ՝ մոդելային սպիտակուցային բուֆերային լուծույթների, դիալիզված շիճուկի) կորզումների կիրառումը խորհուրդ չի տրվում, որոշ դեպքերում դա համարվում է հարկադիր միջոց, քանի որ բացակայում է այլ ռազմավարություն որոշելու ուսումնասիրվող վերլուծվող նյութը: Աստիճանավորման ստանդարտ կորը կարելի է կառուցել նման «մոդելային նմուշների» օգնությամբ: ՈՀ-ի համար նմուշներն անհրաժեշտ է պատրաստել փաստացի կենսաբանական նմուշում՝ գնահատելով մատրիցի էֆեկտի բացակայությունը հաստատող ճշտությունը:

Նվազագույն անհրաժեշտ նոսրացում

80. Քանի որ կենսաբանական նմուշները կարող են տալ բարձր ֆոնային ազդանշան, կարող է պահանջվել որոշել նվազագույն անհրաժեշտ նոսրացումը: Նվազագույն անհրաժեշտ նոսրացման տակ հասկացվում է նվազագույն նոսրացումը, մինչեւ որը պետք է նոսրացնել բուֆերային լուծույթում նմուշը՝ «անալիտիկ ազդանշան-ֆոնային ազդանշան» հարաբերակցության նվազեցման միջոցով անալիտիկ պարբերաշրջանի ճշտությունն ու ճշգրտությունը օպտիմիզացնելու համար: Նվազագույն անհրաժեշտ նոսրացումը որոշելու համար նմուշներն անհրաժեշտ է պատրաստել կենսաբանական նմուշի նույն տարատեսակում, ինչ փորձարկվող նմուշները:

Աստիճանավորման կոր

81. Աստիճանավորման կոր կառուցելիս անուղղակիորեն չափվող ազդանշանի՝ կոնցենտրացիայից կախվածությունը, որպես կանոն, ոչ գծային է, սովորաբար՝ սիգմանման: Անհրաժեշտ է կիրառել ոչ պակաս, քան 2 կրկնումներում առնվազն 6 աստիճանավորման ստանդարտ: Աստիճանավորման ստանդարտներն անհրաժեշտ է մոտավորապես համաչափ բաշխել լոգարիթմական սանդղակի վրա՝ ակնկալվող անալիտիկ ընդգրկույթի սահմաններում: Աստիճանավորման ստանդարտներից բացի կորի կառուցման համար կարելի է կիրառել անալիտիկ ընդգրկույթի դաշտից դուրս ընկած խարսխային կետեր: Վալիդացման ընթացքում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել առնվազն 6 անկախ աստիճանավորման պարբերաշրջան: Աստիճանավորման կորի ռեգրեսիոն մոդելի ամբողջական կայունությունը որոշելու համար արդյունքներն անհրաժեշտ է վերլուծել աղյուսակի տեսքով: Տեխնիկական սխալի (վրիպման) դեպքում՝ դրա պատճառը բացահայտելիս, աստիճանավորման ստանդարտը կարելի է բացառել կորից (օրինակ՝ բաժնորոշիչով չափման սխալը): Վերլուծված աստիճանավորման ստանդարտների առնվազն 75%-ի համար վերահաշվարկի մեթոդով աստիճանավորման կորից հաշվարկված աստիճանավորման ստանդարտների նպատակային կոնցենտրացիաները պետք է գտնվեն նոմինալ արժեքից ± 20%-ի սահմաններում (± 25% ՔՈՍՍ-ի եւ որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանի համար): Խարսխային կալիբրատորները չեն պահանջում ընդունելիության չափորոշիչների որոշում, քանի որ դրանք չեն մտնում անալիտիկ ընդգրկույթի շրջանակ:

Ճշգրտությունը եւ ճշտությունը

82. Ճշգրտությունը եւ ճշտությունը գնահատելու համար չպետք է կիրառել ՈՀ-ի համար նոր պատրաստված նմուշներ, դրանք անհրաժեշտ է նախապես սառեցնել եւ աշխատել դրանց հետ այնպես, ինչպես փորձարկվող նմուշների վերլուծության դեպքում: Մեթոդի (մեթոդիկայի) ճշտությունը, ճշգրտությունը եւ ընդհանուր սխալը գնահատելու համար անհրաժեշտ է ՈՀ-ի համար կիրառել առնվազն 5 նմուշ (ՔՈՍՍ-ի ակնկալվող մակարդակ, ՔՈՍՍ–ն ոչ ավելի, քան երեք անգամ գերազանցող մակարդակ, միջին մակարդակ, վերին մակարդակ եւ որոշվող կոնցենտրացիաների ակնկալվող վերին սահման): Վալիդացումը պետք է ընդօրինակի փորձարկվող նմուշների իրական պայմաններում վերլուծությունը, այսինքն, եթե ցուցումներին համապատասխան փորձարկվող նմուշները ենթարկվում են կրկնակի որոշման (օրինակ՝ 2 փոսիկների կիրառմամբ), ապա վալիդացման ընթացքում ՈՀ-ի համար նմուշներն անհրաժեշտ է ենթարկել կրկնակի վերլուծության (այսինքն՝ ՈՀ-ի համար յուրաքանչյուր նմուշի 2 փոսիկների կիրառմամբ): Չափումներն անհրաժեշտ է անցկացնել մի քանի օրվա ընթացքում առնվազն 6 անկախ անալիտիկ պարբերաշրջաններով: Պարբերաշրջանի ներսում եւ պարբերաշրջանների միջեւ ճշտության մասով կոնցենտրացիաների միջին արժեքները յուրաքանչյուր մակարդակի համար պետք է տեղավորվեն նոմինալ արժեքից ± 20%-ի սահմաններում (± 25% ՔՈՍՍ-ի եւ որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանի համար): Ավելին, մեծ սխալը (այսինքն՝ տոկոսներով արտահայտված հարաբերական սխալի բացարձակ արժեքի եւ տոկոսներով արտահայտված փոփոխման գործակցի գումարը) չպետք է գերազանցի 30%-ը (40%՝ ՔՈՍՍ-ի եւ որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանի համար):

Նմուշների նոսրացման գծայնությունը

83. Աստիճանավորման ստանդարտի կորի անալիտիկ ընդգրկույթի նեղ լինելու պատճառով՝ օգտագործելով ՈՀ-ի համար նմուշները, անհրաժեշտ է հաստատել, որ վալիդացված անալիտիկ ընդգրկույթի մեջ տեղավորվող վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիան ստանալու համար դատարկ մատրիցի նմուշը նոսրացնելուց հետո մեթոդիկայի օգնությամբ կարելի է հստակ չափել քանակական որոշման դաշտը (որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանից բարձր) գերազանցող կոնցենտրացիաներում պարունակվող վերլուծվող նյութը: Նոսրացմամբ փորձեր անցկացնելու լրացուցիչ պատճառը պոտենցիալ պրոզոնների կամ «սահման էֆեկտի» հայտնաբերումն է, այսինքն՝ վերլուծվող նյութի բարձր կոնցենտրացիաներով պայմանավորված ազդանշանի ճնշումը: Վերահաշվարկի մեթոդով հաշվարկված՝ յուրաքանչյուր նոսրացման համար կոնցենտրացիան ըստ նոսրացման ճշգրտումներից հետո պետք է գտնվի կոնցենտրացիայի նոմինալ արժեքից ± 20% -ի սահմաններում, բոլոր նոսրացումների վերջնական կոնցենտրացիաների ճշգրտությունը չպետք է գերազանցի 20%-ը:

Զուգահեռականությունը

84. Փորձարկվող նմուշների առկայության դեպքում, մատրիցի հնարավոր էֆեկտի կամ մետաբորիներից տարբերվող աֆինության բացահայտման նպատակներով անհրաժեշտ է գնահատել աստիճանավորման կորի վրա համապատասխան արժեքների եւ սերիական նոսրացման ենթարկված փորձարկվող նմուշների արդյունքների միջեւ զուգահեռականությունը: Բարձր կոնցենտրացիայով փորձարկվող նմուշը (նախընտրելի է Сmax-ին մոտ) անհրաժեշտ է նոսրացնել դատարկ նմուշի օգնությամբ առնվազն երեք անգամ: Նոսրացումների սերիաներում նմուշների միջեւ ճշգրտությունը չպետք է գերազանցի 30%-ը: Եթե նմուշները նոսրացված են ոչ գծային (ոչ զուգահեռ), ապա անհրաժեշտ է նախապես որոշել արդյունքները ներկայացելու ընթացակարգը: Եթե մեթոդի (մեթոդիկայի) վալիդացման ընթացքում փորձարկվող նմուշները մատչելի չեն, ապա զուգահեռականությունն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել փորձարկվող նմուշները մատչելի դառնալուց անմիջապես հետո:

Կայունությունը

85. Վերլուծվող նյութի կայունությունն ուսումնասիրում են կոնցենտրացիաների ցածր եւ բարձր մակարդակներով ՈՀ-ի համար նմուշների կիրառմամբ սույն պահանջների II մասի 2-րդ բաժնի «Կայունություն» ենթաբաժնում նշված եղանակի միջոցով: Ինչպես արդեն նշվել է, կայունությունն ուսումնասիրելիս, անհրաժեշտ է ապահովել կարճաժամկետ կայունություն սենյակային ջերմաստիճանում կամ փորձանմուշների նախապատրաստման ջերմաստիճանում եւ կայունություն՝ «սառեցում-հալեցում» ռեժիմի ժամանակ: Բացի այդ, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել բնական կայունությունը սառեցված վիճակում այն յուրաքանչյուր ջերմաստիճանում, որում պահվելու է նմուշը:

86. Յուրաքանչյուր կոնցենտրացիայի միջին արժեքը պետք է գտնվի նոմինալ արժեքից ± 20%-ի սահմաններում:

Ռեակտիվներ

87. Առանցքային ռեակտիվները, ներառյալ կապող ռեակտիվները (օրինակ՝ կապող սպիտակուցներ, ապտամերներ, հակամարմիններ կամ կոնյուգացված հակամարմիններ), ինչպես նաեւ ֆերմենտատիվ ակտիվությամբ միացություն պարունակող ռեակտիվներն ուղղակի ազդեցություն են ունենում վերլուծության արդյունքների վրա, ինչի արդյունքում անհրաժեշտ է ապահովել դրանց որակը: Համապատասխանաբար, մեթոդիկայի վալիդացման կամ նմուշների վերլուծության ընթացքում ռեակտիվի սերիան փոփոխելիս անհրաժեշտ է հաստատել մեթոդի (մեթոդիկայի) անալիտիկ ֆունկցիաների ճշտությունը, համոզվելու համար, որ այն չի խախտվել ելակետային կամ նախորդ սերիայի կիրառումից հետո:

88. Ժամանակի մեջ մեթոդի (մեթոդիկայի) անալիտիկ ֆունկցիայի վրա ազդեցության բացակայությունն ապահովելու նպատակով անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել ինչպես երկրորդային ռեակտիվների (օրինակ՝ բուֆերային լուծույթների, լուծիչների եւ рН արժեքների մոդիֆիկատորների), այնպես էլ, ինչն առավել կարեւոր է, առանցքային ռեակտիվների (ռեագենտների) կայունության հաստատումը երաշխավորող պայմանները:

Կոմերցիոն հավաքակազմ

89. Անհրաժեշտ է կրկնակի վալիդացնել կոմերցիոն հավաքակազմերը, այն անալիտիկ ընդգրկույթում ՔՈՍՍ մակարդակի նմուշների եւ ՈՀ-ի համար նմուշների վերլուծության ժամանակ ճշտությունը եւ ճշգրտությունն ապահովելու նպատակով, որը կիրառվելու է փորձարկվող նմուշների վերլուծության համար: Կիրառվում են պահանջների սույն ենթաբաժնում նշված վալիդացման սկզբունքները:

3. Մասնակի վալիդացում եւ խաչաձեւ վալիդացում

90. Սույն պահանջների II մասի 3-րդ եւ 4-րդ ենթաբաժիններում դիտարկված վալիդացման նկատմամբ ներկայացվող բոլոր պահանջները կիրառվում են ԼԿՄ-ի նկատմամբ:

4. Փորձարկվող նմուշների վերլուծությունը

Անալիտիկ պարբերաշրջան

91. Առավել հաճախ ԼԿՄ-ի դեպքում կիրառվում է միկրոփորձանմուշների համար պլանշետ: Անալիտիկ պարբերաշրջանը կարող է բաղկացած լինել մի քանի պլանշետից, սակայն՝ պլանշետների բնութագրերի միջեւ տարբերությունները փոխհատուցելու համար, դրանցից յուրաքանչյուրը պետք է պարունակի աստիճանավորման ստանդարտների եւ ՈՀ-ի համար նմուշների առանձին հավաքակազմ: Որոշ պլատֆորմներ (հարթակներ) տեղավորում են սահմանափակ քանակությամբ նմուշներ: Այդ առնչությամբ աստիճանավորման ստանդարտների լրակազմը թույլատրվում է տեղադրել առաջին եւ վերջին պլատֆորմներում, իսկ ՈՀ-ի համար նմուշները՝ յուրաքանչյուր պլատֆորմում:

92. Փորձարկվող նմուշները խորհուրդ է տրվում վերլուծել առնվազն 2 կրկնումներում:

Փորձարկվող նմուշների վերլուծության ընդունելիության չափորոշիչները:

93. Վերահաշվարկի մեթոդով հաշվարկված՝ աստիճանավորման ստանդարտների կոնցենտրացիաները պետք է գտնվեն դրանց կոնցենտրացիայի նոմինալ արժեքից ± 20%-ի սահմաններում (բացառությամբ ՔՈՍՍ-ի եւ որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանի, որոնք պետք է տեղավորվեն ± 25% սահմաններում): Այդ չափորոշիչը պետք է կատարվի վերլուծված աստիճանավորման ստանդարտների առնվազն 75%-ի համար, որոնց նվազագույն քանակությունը անալիտիկ ընդգրկույթը որոշելու համար պետք է լինի 6-ից ոչ պակաս: Տվյալ պահանջը չի տարածվում խարսխային կալիբրատորների (ստուգաճշտիչների) վրա:

94. Յուրաքանչյուր պլանշետ պետք է ներառի ՈՀ-ի համար նմուշների ոչ պակաս, քան 3 կոնցենտրացիա (ստորին, միջին եւ վերին մակարդակի) առնվազն 2 կրկնումներում: Բացի այդ, վալիդացման ժամանակ ՈՀ-ի համար նմուշները պետք է ընդօրինակեն փորձարկվող նմուշների վերլուծությունն ըստ յուրաքանչյուր փորձարկվող նմուշի փոսիկի քանակի: ՈՀ-ի համար վերլուծված նմուշների առնվազն 67%-ը եւ յուրաքանչյուր կոնցենտրացիայի նմուշների 50%-ը պետք է տեղավորվեն նոմինալ արժեքից ± 20%-ի ընդգրկույթում: Տվյալ չափորոշչին բոլոր անհամապատասխանությունները պետք է հիմնավորվեն:

Ակտիվ փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծություն

95. Վաղ փորձարկված նմուշների կրկնակի վերլուծությանը վերաբերող եւ սույն պահանջների III բաժնի 4-րդ ենթաբաժնում դիտարկված բոլոր հարցերը կիրառելի են նաեւ լիգանդը կապելու մեթոդիկաների նկատմամբ: Առաջնային եւ կրկնակի վերլուծությունների ժամանակ ստացված կոնցենտրացիաները պետք է առնվազն 67% կրկնությունների համար գտնվեն դրանց միջին արժեքից ± 30%-ի սահմաններում:

VI. Հաշվետվություն

96. Վալիդացման մասին հաշվետվության մեջ (հաշվետվություններում) եւ վերլուծական հաշվետվության մեջ (հաշվետվություններում) անհրաժեշտ է ներառել կատարված աուդիտների (ստուգումների) վերաբերյալ տեղեկությունները՝ եթե այդպիսիք կատարվել են:

1. Վալիդացման մասին հաշվետվություն

97. Վալիդացման մասին հաշվետվության մեջ առկա տեղեկությունների խորը մանրամասնեցման դեպքում բավական է նշել վերլուծության համար անհրաժեշտ համապատասխան ընթացակարգերի մասով ՍՆԸ-ին հղումները: Հակառակ դեպքում, ՍՆԸ-ի տվյալներն անհրաժեշտ է կցել վալիդացման մասին հաշվետվությանը:

Բոլոր առաջնային փաստաթղթերը պետք է, ըստ փորձագետի պահանջի, մատչելի լինեն դրանց նախնական ձեւաչափով:

Վալիդացման արձանագրությունից բոլոր շեղումներն անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել:

98. Վալիդացման մասին հաշվետվության բովանդակությանը ներկայացվող նվազագույն պահանջները՝

ա) վալիդացման սեղմագիր.

բ) կիրառված վերլուծական մեթոդիկայի նկարագրությունը եւ, եթե կիրառելի է, դրա աղբյուրը (հղումներ գրականության աղբյուրներին՝ մեթոդիկայի մշակման եւ (կամ) մեթոդիկայի ձեւափոխման համար).

գ) քանակական որոշման մեթոդիկայի նկարագրությունը (վերլուծվող նյութ, ՆՍ, փորձանմուշների պատրաստում, վերլուծություն).

դ) ստանդարտ նմուշներ (ծագումը, սերիայի համարը, վերլուծության սերտիֆիկատը, կայունությունը եւ պահման պայմանները).

ե) աստիճանավորման լուծույթներ (ստանդարտներ) եւ ՈՀ-ի համար նմուշներ (կենսաբանական նմուշի տարատեսակը, հակակոագուլյանտը (եթե կիրառելի է), աստիճանավորման լուծույթների պատրաստում՝ ամսաթվերի եւ պահման պայմանների նշմամբ).

զ) պարբերաշրջանի կիրառելիության չափորոշիչները.

է) վերլուծության արդյունքները.

բոլոր կատարված անալիտիկ պարբերաշրջանների թվարկմամբ աղյուսակ՝ ամսաթվերի եւ պարբերաշրջանի ընդունելի կամ անընդունելի լինելու նշմամբ, պարբերաշրջանի անընդունելի լինելու պատճառների նկարագրությամբ.

բոլոր կիրառելի անալիտիկ պարբերաշրջանների աստիճանավորման արդյունքների թվարկմամբ աղյուսակ՝ ներառյալ անալիտիկ ընդգրկույթը, արձագանքման ֆունկցիան, փորձառապես հաշվարկված կոնցենտրացիաները եւ ճշտության արժեքները.

բոլոր կիրառելի անալիտիկ պարբերաշրջանների ՈՀ-ի համար նմուշների վերլուծության արդյունքների աղյուսակ (պարբերաշրջանի ներսում եւ պարբերաշրջանների միջեւ ճշգրտությունն ու ճշտությունը), անհրաժեշտ է հստակ նշել ընդունելիության չափորոշիչներից դուրս գտնվող արժեքները.

ելակետային եւ աշխատանքային լուծույթների, պահման կիրառված պայմաններն ընդգրկող՝ ՈՀ-ի համար նմուշների կայունության մասին տվյալները.

տվյալներ սելեկտիվության, ՔՈՍՍ-ի, փոխանցման էֆեկտի, մատրիցի էֆեկտի (եթե կիրառելի է) եւ գծայնության մասին.

ը) վալիդացման ընթացքում ստացված անկանխատեսելի արդյունքներ՝ ձեռնարկված միջոցների լրիվ հիմնավորմամբ.

թ) շեղումներ մեթոդիկայից եւ (կամ) ՍՆԸ-ից (շեղումների նկարագրություն, հետազոտության արդյունքների վրա դրանց ազդեցությունը, լրացուցիչ տվյալներ):

99. Վալիդացման մասին հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է նշել աստիճանավորման լուծույթների (ստանդարտների) եւ ՈՀ-ի համար նմուշների համար կատարված բոլոր առանձին չափումների արդյունքները:

2. Կատարված հետազոտության մասին վերլուծական հաշվետվություն

100. Կատարված հետազոտության մասին վերլուծական հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է ներառել փորձարկվող նմուշների վերլուծությանը համապատասխանող վալիդացման մասին հաշվետվություններին հղումները: Բացի այդ, դրանում անհրաժեշտ է ներկայացնել փորձարկվող նմուշների վերլուծության մանրամասն նկարագրությունը:

101. Վերլուծական հաշվետվության մեջ արտացոլվող տեղեկությունների խորը մանրամասնեցման դեպքում բավական է նշել վերլուծության համար անհրաժեշտ համապատասխան ընթացակարգերի մասով ՍՆԸ –ին հղումները: Հակառակ դեպքում, ՍՆԸ-ի տվյալներն անհրաժեշտ է կցել հաշվետվությանը:

102. Բոլոր առաջնային փաստաթղթերը պետք է՝ ըստ փորձագետի պահանջի, դրանց նախնական ձեւաչափով լինեն մատչելի:

103. Վերլուծական հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է նկարագրել վերլուծության պլանից, անալիտիկ մեթոդիկայից կամ ՍՆԸ-ից բոլոր շեղումները:

104. Կատարված հետազոտության մասին վերլուծական հաշվետվության բովանդակությանը ներկայացվող նվազագույն պահանջները՝

ա) ստանդարտ նմուշներ (ծագում, սերիայի համար, վերլուծության սերտիֆիկատ, կայունություն եւ պահման պայմաններ).

բ) աստիճանավորման լուծույթներ (ստանդարտներ) եւ ՈՀ-ի համար նմուշներ (պահման պայմաններ).

գ) պարբերաշրջանի ընդունելիության չափորոշիչները (համառոտ նկարագրություն, համապատասխան արձանագրությանը կամ ՍՆԸ-ին հղում).

դ) քանակական որոշման նկարագրությունը (մանրամասն նկարագրությունը).

ե) նմուշների շարժման սխեմա (ընդունման ամսաթվեր եւ պարունակություն, ընդունելիս նմուշների վիճակը, պահման տեղն ու պայմանները (եթե կիրառելի է)).

զ) փորձարկվող նմուշների վերլուծության արդյունքները`

անալիտիկ պարբերաշրջանի կազմը՝

աղյուսակ՝ բոլոր անալիտիկ պարբերաշրջանների եւ հետազոտվող նմուշների թվարկմամբ ՝ ամսաթվերի եւ արդյունքների նշմամբ.

աղյուսակ՝ բոլոր կիրառելի անալիտիկ պարբերաշրջանների աստիճանավորման արդյունքների թվարկմամբ.

աղյուսակ՝ բոլոր կիրառելի անալիտիկ պարբերաշրջանների ՈՀ-ի համար նմուշների վերլուծության արդյունքների թվարկմամբ. անհրաժեշտ է հստակ նշել ընդունելիության չափանիշներից դուրս գտնվող արժեքները.

խոտանված անալիտիկ պարբերաշրջաններ (նույնականացման տվյալներ, վերլուծության ամսաթիվ, խոտանի պատճառները).

է) մեթոդիկայից եւ (կամ) ՍՆԸ-ից շեղումը (շեղումների նկարագրություն, հետազոտության արդյունքների վրա ազդեցություն, լրացուցիչ տվյալներ).

ը) կրկնակի վերլուծություն, բացառությամբ կրկնակի վերլուծության այնպիսի անալիտիկ պատճառների, ինչպես՝ խոտանված պարբերաշրջանը (նմուշների նույնականացման աղյուսակ, կրկնակի վերլուծության պատճառներ, նախնական արժեքներ եւ կրկնակի վերլուծության արդյունքում ստացված արժեքներ):

105. Ակտիվ փորձարկված նմուշների կրկնակի վերլուծության արդյունքները կարելի է ներկայացնել վալիդացման մասին հաշվետվության մեջ կամ առանձին հաշվետվության մեջ՝ առանձին հավելվածում:

106. Կենսահամարժեքության հետազոտության մասին վերլուծական հաշվետվությանը կից անհրաժեշտ է կցել ամբողջական անալիտիկ պարբերաշրջաններից քրոմատագրիչներ, այնպես, որ դրանք ներառեն սուբյեկտների առնվազն 20%-ը, ինչպես նաեւ ՈՀ-ի համար համապատասխան նմուշներ եւ աստիճանավորման լուծույթներ (ստանդարտներ):

107. Այլ հետազոտությունների վերլուծական հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է ներկայացնել ներկայացուցչական քրոմատագրիչներ: Հարկ եղած դեպքում պետք է մատչելի լինեն լրացուցիչ քրոմատագրիչներ:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 7

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների

ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ

կենսահամարժեքության հետազոտության կատարման մասին հաշվետվության եւ in vitro պայմաններում լուծվելու համեմատական կինետիկայի թեստի անցկացման մասին վերլուծական հաշվետվության բովանդակությանը ներկայացվող

I. Կենսահամարժեքության հետազոտության կատարման մասին հաշվետվություն

1. Կենսահամարժեքության հետազոտության անցկացման մասին հաշվետվություն կազմելիս (այսուհետ՝ սույն բաժնում՝ հաշվետվություն) անհրաժեշտ է հաշվի առնել Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության՝ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման մասին հաշվետվության պատրաստման մասով պատշաճ կլինիկական գործունեության կանոններով սահմանված պահանջները: Հաշվետվության բոլոր էջերը պետք է պարունակեն նույնականացման ծածկագիր եւ ունենան միջանցիկ համարակալում:

2. Հաշվետվությունն իր մեջ ներառում է հետեւյալ տարրերը՝

1) տիտղոսաթերթ, որում բերված են՝

հետազոտության տեսակն արտացոլող հետազոտության լրիվ անվանումը, համեմատվող դեղապատրաստուկների լրիվ անվանումները (դեղաձեւի եւ բաժնավորման նշմամբ), ինչպես նաեւ համեմատվող դեղապատրաստուկների ընդունման պայմանները (օրինակ՝ ուտելուց առաջ կամ հետո).

հետազոտության նույնականացման ծածկագիրը.

կենսահամարժեքության անցկացման համար պատասխանատու հետազոտական կենտրոնի եւ (կամ) կոնտակտային հետազոտական կազմակերպության անվանումը (փաստացի հասցեի նշմամբ).

կենսահամարժեքության հետազոտության հովանավորի վերաբերյալ տեղեկություններ (վերջինիս իրավաբանական հասցեի նշմամբ).

հետազոտողի կամ հետազոտող-համակարգողների (առկայության դեպքում) Ա.Ա.Հ.-ն, պաշտոնը (աշխատանքի վայրի եւ կոնտակտային հեռախոսահամարների նշմամբ).

hովանավորի ներկայացուցչի վերաբերյալ տեղեկություններ (այդ թվում` կոնտակտային տվյալներ).

hաշվետվության ստորագրման ամսաթիվը (առկայության դեպքում՝ անհրաժեշտ է նաեւ նշել տվյալ հետազոտության շրջանակներում բոլոր առավել վաղ հաշվետվությունների անվանումներն ու ամսաթվերը ).

Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության պատշաճ կլինիկական գործունեության կանոններով սահմանված պահանջներին համապատասխան հետազոտությունների կատարման մասով ցուցումներ.

2) ստորագրությունների էջ, որի վրա բերվում են՝

հետազոտության անվանումը (համաձայն սույն կետի 1-ին ենթակետի երկրորդ պարբերության).

հետազոտության անցկացման մասով ցուցում՝ հետազոտությունը կատարած հետազոտական կենտրոնի ստանդարտ ներքին ընթացակարգերին համապատասխան.

հետազոտության կլինիկական եւ կենսաանալիտիկ մասի համար պատասխանատու անձանց՝ ըստ հիմնական աշխատանքի վայրի, պաշտոնը, ստորագրությունները (նշելով ամսաթվի նշմամբ), Ա.Ա.Հ.-ն.

3) համառոտագիր (հետազոտության համառոտ նկարագրություն), որում բերվում են՝

ա) ընդհանուր տեղեկություններ հետազոտության վերաբերյալ. հետազոտության անվանումը.

հետազոտության ծածկագիրը.

գլխավոր հետազոտողի կամ հետազոտող-համակարգողների (առկայության դեպքում) Ա.Ա.Հ.-ն, պաշտոնը.

համահետազոտողի Ա.Ա.Հ.-ն, պաշտոնը.

հետազոտության անցկացման վայրը՝ հետազոտության կլինիկական, վերլուծական եւ վիճակագրական մասն անցկացրած կազմակերպությունների անվանումը, հասցեները եւ հեռախոսահամարները.

կլինիկաախտորոշիչ լաբորատորիայի անվանումը եւ հասցեն.

հետազոտության կլինիկական, կենսաանալիտիկ եւ վիճակագրական մասերի անցկացման (սկիզբը եւ ավարտը) ամսաթվերը.

հետազոտության նպատակը.

հետազոտության պլանը (մաքրման ժամանակահատվածներն սկսվելու եւ ավարտվելու ամսաթվերի նշմամբ).

հետազոտության սուբյեկտները՝ սկրինինգի ենթարկվածների ընդհանուր թիվը եւ ընդգրկված սուբյեկտների թիվը, հետազոտությունից դուրս մնացած սուբյեկտների թիվը, հետազոտության արձանագրությունն ամբողջությամբ կատարած եւ վիճակագրական վերլուծության մեջ ընդգրկված սուբյեկտների թիվը, սեռը, տարիքային սահմանը, էթնիկ պատկանելիությունը.

բ) համեմատվող դեղապատրաստուկների վերաբերյալ տեղեկություններ՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկի բնութագիրը՝ առեւտրային անվանումը (եթե կիրառելի է), միջազգային չարտոնագրված անվանումը, դեղաձեւը, դոզավորումը, սերիայի համարը, արտադրման ամսաթիվը, պիտանիության ժամկետը լրանալու ամսաթիվը, բացթողման որակի հսկողությունն իրականացնող արտադրողը կամ կազմակերպությունը (արտադրող երկրի նշմամբ).

հետազոտվող դեղապատրաստուկի ընտրության հիմնավորում՝ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների (այսուհետ՝ Կանոններ) III բաժնի 2-րդ ենթաբաժնին համապատասխան.

համեմատման դեղապատրաստուկի բնութագիրը՝ առեւտրային անվանումը, միջազգային չարտոնագրված անվանումը, դեղաձեւը, բաժնավորումը, սերիայի համարը, արտադրման ամսաթիվը, պիտանիության ժամկետի ավարտի ամսաթիվը, թողարկման որակի հսկողություն իրականացնող արտադրող կամ կազմակերպություն (արտադրող երկրի նշմամբ).

համեմատման դեղապատրաստուկի ընտրության հիմնավորում՝ Կանոնների III բաժնի 2-րդ ենթաբաժնին համապատասխան.

գ) դեղապատրաստուկների կիրառման եղանակը՝ դեղաչափ, ընդունման ռեժիմ, ընդունման համար հեղուկի ծավալ, հետազոտության ժամանակահատվածների միջեւ մաքրման ժամանակահատված.

դ) դեղապատրաստուկների ընդունման ժամանակահատվածներ՝ յուրաքանչյուր ժամանակահատված սկսվելու եւ ավարտվելու օրերն ու ժամերը.

ե) կենսանյութի (արյան, մեզի, թքի եւ այլն) նմուշների վերցման ժամանակային կետերը.

զ) կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի նկարագրությունը՝ վերլուծությունների (անալիզների) կատարման մեթոդիկայի համառոտ նկարագրություն. կենսաբանական նյութի տարատեսակ.

քանակական որոշման ստորին սահման.

գծային ընդգրկույթ.

արդյունքների քանակական գնահատման համար պարամետրերը.

է) գնահատման ֆարմակոկինետիկ եւ (կամ) ֆարմակոդինամիկ չափորոշիչների նկարագրությունը (ֆարմակոկինետիկ պարամետրերը նշելիս անհրաժեշտ է առաջնորդվել Կանոնների թիվ 8 հավելվածով).

ը) տեղեկություններ վիճակագրական վերլուծության վերաբերյալ՝

ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների վերլուծություն.

կենսահամարժեքության չափորոշիչներ.

անվտանգություն.

թ) հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների համար հաշվարկված ֆարմակոկինետիկ պարամետրերով աղյուսակի տեսքով համառոտ նկարագրության ձեւով արդյունքները (ներկայացվում են AUC-ի եւ Cmax-ի համար դիսպերսիոն վերլուծության տվյալները (ANOVA) (միջին երկրաչափականների հարաբերակցությունը, դրանց 90% վստահելի միջակայքը, ներանհատական փոփոխականության գործակիցը) եւ միջինացված ֆարմակոկինետիկ եղանակը՝ հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների համար գծային ու լոգ-գծային վերափոխմամբ, այլ վիճակագրական տվյալներ, եթե կիրառելի է).

ժ) տեղեկություններ քննարկման եւ եզրահանգումների վերաբերյալ.

4) հաշվետվության բովանդակությունը (էջերի միջանցիկ համարակալմամբ).

5) հապավումների եւ կիրառվող հասկացությունների ցանկը.

6) հետազոտության անցկացման էթիկայի ասպեկտների պահպանման վերաբերյալ տեղեկություններ՝

էթիկայի հարցերով անկախ կոմիտեի կազմը.

թույլատրող փաստաթղթեր (տեղեկություններ էթիկայի հարցերով անկախ կոմիտեի նիստի արձանագրությունից).

7) տեղեկություններ հետազոտողների եւ հետազոտության վարչական կառուցվածքի վերաբերյալ (ներկայացվում են ամբողջական տեղեկություններ հետազոտողների (curriculum vitae) եւ հետազոտությունների անցկացման վայրի մասին (հասցեի եւ հեռախոսահամարի նշմամբ)).

8) հետազոտության կլինիկական մասի նկարագրությունը՝

ա) տիտղոսաթերթը, որի վրա բերվում է՝

հետազոտության անվանումը (համաձայն սույն կետի 1-ին ենթակետի երկրորդ պարբերության).

հետազոտության կլինիկական փուլն սկսվելու եւ ավարտվելու ամսաթիվը.

բ) հետազոտության նպատակը.

գ) ներածություն (տեղեկություններ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ՝ նկարագրություն, քիմիական (կառուցվածքային) բանաձեւ, ֆարմակոկինետիկ եւ ֆարմակոդինամիկ տվյալներ).

դ) հետազոտության պլանը.

ե) հետազոտվող պոպուլյացիայի ընտրությունը՝

հետազոտության համար ընտրության չափորոշիչները՝ կլինիկական գնահատում՝ անամնեզ եւ բժշկական զննություն (աղյուսակի տեսքով անհատական տվյալների նշմամբ), կլինիկական լաբորատոր թեստեր (աղյուսակի տեսքով՝ անհատական արդյունքների նշմամբ), ընդգրկման չափորոշիչներ, չընդգրկելու չափորոշիչներ.

հետազոտությունը դադարեցնելու կամ հետազոտությունից սուբյեկտներին հեռացնելու չափորոշիչներ.

ըստ հետազոտության խմբերի սուբյեկտների բաշխման մեթոդ.

անհատական տվյալներ՝ սեռը, տարիքը, քաշը, հասակը, մարմնի զանգվածի ինդեքսը (հետազոտության բոլոր սուբյեկտների համար ցուցանիշների անհատական արժեքների նշմամբ եւ դրանց նկարագրական վիճակագրությամբ).

զ) տեղեկություններ դեղապատրաստուկների եւ դրանց ընդունման վերաբերյալ՝

հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների նկարագրությունը՝ առեւտրային անվանումը (եթե կիրառելի է), միջազգային չարտոնագրված անվանումը, դոզավորումը, դեղաձեւը, սերիայի համարը, արտադրման ամսաթիվը, պիտանիության ժամկետը լրանալու ամսաթիվը, արտադրողի անվանումը եւ հասցեն, սուբյեկտների կողմից ընդունվողն ու ներմուծման եղանակը.

հետազոտվող դեղապատրաստուկի արդյունաբերական սերիայի չափի պահպանման հաստատումը՝ Կանոնների III բաժնի 2-րդ ենթաբաժնին եւ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններում նշված՝ արտադրական պրոցեսի վալիդացման նկատմամբ ներկայացվող պահանջներին համապատասխան.

հետազոտվող դեղապատրաստուկի լրիվ քանակական եւ որակական բաղադրությունը, ինչպես նաեւ համեմատման դեղապատրաստուկի բաղադրությունը.

հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների վերլուծության սերտիֆիկատները (կարող են ներկայացվել հովանավորի (սպոնսորի) կողմից առանձին փաստաթղթերի տեսքով).

դեղապատրաստուկների նույնականացում (հետազոտվող դեղապատրաստուկների մակնշում եւ հետազոտական կենտրոնին մատակարարում, ուղեկցող փաստաթղթեր եւ ուղեկցող տեղեկություններ)՝ հաշվի առնելով Կանոնների III բաժնի 2-րդ ենթաբաժինը.

հետազոտության ընթացքում հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների հաշվառում.

է) տեղեկություններ դեղապատրաստուկի կիրառման վերաբերյալ՝

հետազոտության մեջ դեղապատրաստուկի դեղաչափի ընտրություն.

յուրաքանչյուր սուբյեկտի համար դեղապատրաստուկի դեղաչափի ընտրություն եւ ընդունում (ամսաթիվը, ժամը, ջրի քանակությունը, սնունդը, սահմանափակումները, ֆիզիկական ակտիվությունը).

նախորդող եւ ուղեկցող թերապիա.

ռանդոմիզացում (պատակահականության սկզբունքով բաշխում).

մաքրման ժամանակահատված.

hետազոտության բոլոր սուբյեկտների համար դեղապատրաստուկների ընդունման ժամանակացույց եւ անհատական տվյալներ պարունակող աղյուսակներ.

ը) անվտանգության գնահատում (Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության պատշաճ կլինիկական գործունեության կանոնների պահանջներին համապատասխան հետազոտություններով անցկացված անհրաժեշտ լաբորատոր եւ գործիքային մեթոդների թվարկում, հղիության թեստ).

թ) անցանկալի երեւույթները եւ բուժօգնության ցուցաբերման ընթացակարգերը՝ անցանկալի երեւույթների առաջացման բոլոր դեպքերի մանրամասնեցված նկարագրությունը, դասակարգումը, դեղապատրաստուկների ընդունման հետ կապված պատճառահետեւանքային կապը, գրանցման օրը եւ ժամը, տեւողությունը, ձեռնարկված միջոցները, ուղեկցող դեղապատրաստուկների նկարագրությունը, հետազոտության անցկացման վրա ազդեցությունը եւ այլն.

ժ) շեղումներ արձանագրությունից (եթե այդպիսիք եղել են) եւ դրանց ազդեցությունը կլինիկական ու ֆարմակոկինետիկ արդյունքների վրա.

ժա) նմուշառման կարգը եւ ժամանակացույցը (աղյուսակների տեսքով հետազոտության բոլոր սուբյեկտների համար նմուշառման պլանավորվող եւ իրական ժամանակի նշմամբ).

ժբ) կենսաբանական նյութի նմուշների հավաքումը, պատրաստումը, պահումը եւ փոխադրումը.

ժգ) կենսաանալիտիկ հաշվետվություն եւ կենսաանալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացման մասին հաշվետվություն: Հաշվետվությունների տվյալները կազմելիս անհրաժեշտ է կատարել կանոնների թիվ 6 հավելվածի պահանջները).

ժդ) վիճակագրական հաշվետվություն՝

տիտղոսաթերթ (հետազոտության անվան նշմամբ (համաձայն սույն կետի 1-ին ենթակետի երկրորդ պարբերության), հետազոտության վիճակագրական մասն անցկացնող կազմակերպության անվանումը եւ հասցեն, հետազոտության վիճակագրական մասն սկսվելու եւ ավարտվելու ամսաթիվը).

ներմուծում (տեղեկություններ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ՝ նկարագրությունը, քիմիական (կառուցվածքային) բանաձեւը, ֆարմակոկինետիկան, ֆարմակոդինամիկան).

հետազոտության վիճակագրական մասի նպատակը եւ խնդիրները (համառոտ). Ֆարմակոկինետիկ վերլուծության նկարագրությունը, կիրառվող վիճակագրական ծրագրերի նույնականացումը.

Ֆարմակոկինետիկ կորի կառուցումը.

Ֆարմակոկինետիկ հավասարումը եւ դրա վերլուծությունը, հաշվարկման կիրառվող ծրագրերը.

բազային ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի որոշումը(AUC(0-t), AUC(0-∞), Сmax եւ tmax) եւ դրանք հաշվարկելու մեթոդաբանությունը. կենսահամարժեքության վարկածի ստուգումը.

տվյալների վիճակագրական մշակման ընթացակարգի նկարագրությունը, զրոյական եւ այլընտրանքային հիպոթեզի ստուգումը.

կենսահամարժեքության գնահատման արդյունքները եւ դրանց մեկնաբանումը համեմատման եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկների համար՝ հաշվարկելով Сmах, tmax, t½, AUC(0-t), АUС(0-∞)-ը (աղյուսակի տեսքով).

դեղապատրաստուկի համարժեքության ցուցանիշների վիճակագրական վերլուծությունը, կիրառվող վիճակագրական ծրագրերի նույնականացումը.

Сmax, АUС(0-t), АUС(0-∞) կենսամատչելիության ցուցանիշների եւ f", f', f հետազոտվող դեղապատրաստուկի կենսահամարժեքության ցուցանիշների դիսպերսիոն վերլուծության արդյունքներ պարունակող աղյուսակներ: Ինչպես նաեւ առանձին դեղաձեւերի համար համարժեքության լրացուցիչ պարամետրեր.

հետազոտության հզորության վերլուծություն (ներկայացնելով աղյուսակի տեսքով Сmax եւ AUC(0-t) տվյալներով արդյունքները). եզրակացություններ եւ եզրահանգում.

գրականության ցանկը.

ժե) հավելվածներ՝

անհատական եւ միջին ֆարմակոկինետիկ եղանակներ, ինչպես նաեւ չվերափոխված կոորդինատներում հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների գումարային եղանակները (պրոֆիլները).

անհատական եւ միջին ֆարմակոկինետիկ եղանակներ, ինչպես նաեւ լոգարիթմական կոորդինատներում համեմատման եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկների գումարային եղանակները.

կոնցենտրացիաների անհատական եւ միջին արժեքների, ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի եւ հետազոտվող ու համեմատման դեղապատրաստուկների ֆարմակոկինետիկայի ցուցանիշների դիսպերսիոն վերլուծության աղյուսակներ:

3. Հաշվետվությունը պետք է ներկայացվի թղթային եւ էլեկտրոնային կրիչների վրա: Ցանկացած տեղեկություն պետք է, հարկ եղած դեպքում, մատչելի լինի: Կենսաբանական հեղուկներում համեմատման եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկների կոնցենտրացիաների անհատական արժեքները, ինչպես նաեւ հետազոտության բոլոր փուլերով ստացված ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշները ներկայացվում են էլեկտրոնային տեսքով՝ MS Excel աղյուսակի կամ տվյալ ռեդակտորի հետ համատեղելի այլ աղյուսակի տեսքով:

II. Լուծման համեմատական կինետիկայի թեստի անցկացման մասին վերլուծական հաշվետվություն

4. Լուծման համեմատական կինետիկայի թեստի անցկացման մասին վերլուծական հաշվետվությունը (այսուհետ համապատասխանաբար՝ հաշվետվություն, ԼՀԿԹ) ներառվում է դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի «Դեղագործական մշակում» 3.2.P.2 բաժնում՝ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ բժշկական կիրառման դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության կանոններին համապատասխան:

5. Հաշվետվությունն իր մեջ ներառում է հետեւյալ տարրերը՝

1) տիտղոսաթերթ, որում բերված են՝

հետազոտության անվանումը.

հետազոտության վերլուծական մասն անցկացնող կազմակերպության անվանումը եւ հասցեն.

ԼՀԿԹ-ի անցկացման սկզբի եւ ավարտի ամսաթվերը.

2) հաշվետվության բովանդակությունը.

3) ստորագրությունների էջը (ԼՀԿԹ-ի անցկացման համար պատասխանատու անձանց Ա.Ա.Հ.-ի, ըստ հիմնական աշխատանքի վայրի պաշտոնների, ստորագրությունների (ամսաթվի նշմամբ) նշմամբ).

4) հապավումների եւ կիրառվող հասկացությունների ցանկը.

5) տեղեկություններ նյութերի եւ սարքավորման վերաբերյալ.

6) տեղեկություններ համեմատվող դեղապատրաստուկների վերաբերյալ՝

հետազոտվող դեղապատրաստուկի բնութագիրը՝ առեւտրային անվանումը (եթե կիրառելի է), միջազգային չարտոնագրված անվանումը, դեղաձեւը, բաժնավորումը, սերիայի համարը, արտադրման ամսաթիվը, պիտանիության ժամկետը լրանալու ամսաթիվը, բացթողման որակի հսկողություն իրականացնող արտադրողը կամ կազմակերպությունը (արտադրող երկրի նշմամբ).

համեմատման դեղապատրաստուկի բնութագիրը՝ առեւտրային անվանումը, դեղաձեւը, բաժնավորումը, սերիայի համարը, արտադրման ամսաթիվը, պիտանիության ժամկետը լրանալու ամսաթիվը, պահման պայմանները, բացթողման որակի հսկողություն իրականացնող արտադրողը կամ կազմակերպությունը (արտադրող երկրի նշմամբ).

7) տեղեկություններ անալիտիկ ստանդարտ նմուշի վերաբերյալ, որոնցում նշվում են անվանումը, արտադրողը, քանակական պարունակությունը, սերիայի համարը, պիտանիության ժամկետը (կրկնակի փորձարկման).

8) տեղեկություններ ռեակտիվների եւ նյութերի վերաբերյալ.

9) տեղեկություններ հիմնական եւ օժանդակ սարքավորման վերաբերյալ.

10) ԼՀԿԹ-ի անցկացման պայմանները՝

ա) ԼՀԿԹ մեթոդիկայի ընտրություն, պայմանների համառոտ հիմնավորում եւ նկարագրություն.

բ) ԼՀԿԹ-ի անցկացման պայմանները (սարքի տեսակը, պտույտի արագությունը, միջավայրի ջերմաստիճանը, միջավայրի ծավալը, ժամանակային կետերը, անոթում տեղադրվող՝ լուծման համար պատրաստուկի միավորների քանակությունը, յուրաքանչյուր ժամանակային կետի համար դեղապատրաստուկի միավորների թիվը, կիրառվող «սինկերները», նմուշառման ընթացակարգը, լուծման միջավայրի լրացման ընթացակարգը).

11) տեղեկություններ նմուշների՝ հետազոտություններ անցկացնելիս մակնշման վերաբերյալ.

12) վերլուծական մեթոդիկայի նկարագրությունը (հնարավոր է խաչաձեւ հղում՝ գրանցման դոսյեի մյուս բաժիններին կամ դեղագրքային մեթոդիկային, այդ ժամանակ ստորեւ թվարկված տեղեկությունները կարելի է չներկայացնել)՝

վերլուծական մեթոդիկայի համառոտագիր պարունակող աղյուսակներ: Քրոմատարագրման մեթոդների կիրառման դեպքում բերվում են քրոմատագրման վերլուծության պայմանները՝ շարժական ֆազ, սյունակի տեսակ (նախասյունակներ), հոսքի արագություն, սյունակի ջերմաստիճան, ավտոսամպլերի ջերմաստիճան, ներմուծվող փորձանմուշի ծավալ), դետեկտոր, հայտնաբերման պարամետրեր, աստիճանավորման կորի գծային ընդգրկույթ, քանակական որոշման ստորին սահման, կիրառվող աստիճանավորման նմուշներ (թիվը եւ կոնցենտրացիան), որակի հսկողության նմուշներ (թիվը եւ կոնցենտրացիան), կառուցման եղանակ եւ աստիճանավորման կախվածության տեսակ.

ելակետային աստիճանավորման լուծույթի պատրաստումը.

որակի հսկողության համար ելակետային լուծույթի պատրաստումը.

լուծման միջավայրի պատրաստումը.

պլացեբո լուծույթի պատրաստումը.

աշխատանքային աստիճանավորման լուծույթների պատրաստումը.

որակի հսկողության համար աշխատանքային լուծույթների պատրաստումը.

13) հետազոտվող նմուշների վերլուծության արդյունքները (ամսաթիվը, անալիտիկ սերիաների (պարբերաշրջանների) նույնականացումը, հետազոտվող նմուշների, աստիճանավորման նմուշների եւ անալիտիկ սերիաներում (պարբերաշրջաններում) որակի հսկողության նմուշների ռանդոմիզացումը, անալիտիկ սերիաների (պարբերաշրջանների) կիրառելիության չափորոշիչները, արդյունքներ ներառող աղյուսակները).

14) արդյունքների մշակման եւ ծրագրային միջոցների նույնականացման արդյունքները.

15) կիրառվող անալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացման համառոտ նկարագրությունը.

16) ԼՀԿԹ–ի անցկացման արդյունքները՝

ամփոփ աղյուսակներ, որոնք պարունակում են յուրաքանչյուր ժամանակային կետում հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների ազատման արդյունքները, համեմատման եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկների դոզավորման յուրաքանչյուր միավորի եւ լուծման միջավայրի համար, յուրաքանչյուր ժամանակային կետում ազատման աստիճանի տատանման միջին արժեքների եւ գործակիցների հաշվարկով.

համեմատման եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկներից ազդող նյութի ազատման եղանակների գրաֆիկական պատկերները.

շեղումները, ձեռնարկված միջոցները, դրանց հիմնավորումը.

f2 զուգամիտության գործոնը եւ կիրառելիության սահմանները.

17) եզրակացությունները եւ եզրահանգումը.

18) ԼՀԿԹ–ի անցկացման պայմանների ընտրության եւ անալիտիկ մեթոդիկայի մշակման համար օգտագործված գրականություն.

19) հավելվածներ՝

ԼՀԿԹ–ի անցկացման ծրագիր (արձանագրություն ).

ներկայացուցչական քրոմատագրեր (կամ այլ նախնական տվյալներ) կատարված վերլուծությունների թվից ոչ պակաս, քան 20% քանակությամբ.

հետազոտվող եւ համեմատման դեղապատրաստուկների վերլուծության սերտիֆիկատներ.

20) ԼՀԿԹ անցկացնելիս անալիտիկ մեթոդիկայի վալիդացման մասին հաշվետվություն (հնարավոր է խաչաձեւ հղում գրանցման դոսյեի այլ բաժինների կամ դեղագրքային մեթոդիկային, այդ ժամանակ ստորեւ թվարկված տեղեկությունները կարելի է չներկայացնել)՝

ա) տիտղոսաթերթ, որում բերվում են՝

հետազոտության անվանումը.

հետազոտություն անցկացնող կազմակերպության անվանումը եւ հասցեն.

ԼՀԿԹ անցկացնելիս վերլուծական մեթոդիկայի վալիդացումն սկսվելու եւ ավարտվելու ամսաթվերը.

բ) հաշվետվության բովանդակությունը.

գ) ստորագրությունների էջ (ԼՀԿԹ անցկացնելիս վերլուծական մեթոդիկայի վալիդացումն անցկացնելու համար պատասխանատու անձանց Ա.Ա.Հ.-ի, ըստ հիմնական աշխատանքի վայրի պաշտոնների, ստորագրությունների (նշելով ամսաթիվը ), նշմամբ).

դ) հապավումների եւ օգտագործվող հասկացությունների ցանկը.

ե) մեթոդի ընտրության, վալիդացման պարամետրերի եւ դրանց գնահատման հիմնավորումը, հաշվարկների համար ծրագրային միջոցների նույնականացումը.

զ) վերլուծական մեթոդիկաների ամփոփ նկարագիր պարունակող աղյուսակներ: Քրոմատագրման մեթոդների կիրառման դեպքում բերվում են քրոմատագրման վերլուծության պայմանները՝ շարժական ֆազ, սյունակի տեսակ (նախասյունակներ), հոսքի արագություն, սյունակի ջերմաստիճան, ավտոսամպլերի ջերմաստիճան, ներմուծվող փորձանմուշի ծավալ), դետեկտոր, հայտնաբերման պարամետրեր, աստիճանավորման կորի գծային ընդգրկույթ, քանակական որոշման ստորին սահման, կիրառվող աստիճանավորման նմուշներ (թիվը եւ կոնցենտրացիան), որակի հսկողության նմուշներ (թիվը եւ կոնցենտրացիան), կառուցման եղանակ եւ աստիճանավորման կախվածության տեսակ.

է) մեթոդի սելեկտիվությունը (կատարված անալիտիկ սերիաների (պարբերաշրջանների) նույնականացումը, ընդունելիության չափորոշիչները, արդյունքները (աղյուսակների տեսքով, նպատակահարմար լինելու դեպքում՝ քրոմատագրեր կամ այլ նախնական տվյալներ, ընդունելիության չափորոշիչներին համապատասխանությունը).

ը) աստիճանավորման կոր (կորի հավասարում, կորելիացիայի գործակից, գծային ընդգրկույթ, ընդունելիության չափորոշիչներ, արդյունքներ (աղյուսակների տեսքով, քրոմատագրեր կամ այլ նախնական տվյալներ՝ նպատակահարմար լինելու դեպքում, կատարված անալիտիկ սերիաների (պարբերաշրջանների) նույնականացում, ընդունելիության չափորոշիչներին համապատասխանություն).

թ) մեկ օրվա ընթացքում կամ անալիտիկ սերիան (պարբերաշրջանը), ընդունելիության չափորոշիչները, արդյունքներ աղյուսակների տեսքով, ընդունելիության չափորոշիչներին համապատասխանությունը.

ժ) ճշտությունը եւ ճշգրտությունը տարբեր օրերին, անալիտիկ սերիաները (պարբերաշրջաններ), ընդունելիության չափորոշիչները, արդյունքները աղյուսակների տեսքով, կիրառելիության չափորոշիչներին համապատասխանությունը.

ժա) անհրաժեշտության դեպքում՝ նմուշների, նոսրացման ընթացակարգ (ընդունելիության չափորոշիչները, արդյունքներ աղյուսակների տեսքով, ընդունելիության չափորոշիչներին համապատասխանությունը).

ժբ) նմուշների (լուծույթների) կայունությունը՝

ելակետային եւ աշխատանքային լուծույթների պահման կայունությունը (պիտանելիության չափորոշիչներ, արդյունքներ աղյուսակների տեսքով, ընդունելիության չափորոշիչներին համապատասխանությունը).

նմուշների (լուծույթների) կայունությունը վերլուծությունների կատարման ընթացքում՝ ներառյալ նմուշների (լուծույթների) պատրաստման ժամանակը եւ մեկ վերլուծության ժամանակը.

ժգ) շեղումները, ձեռնարկված միջոցները, դրանց հիմնավորումը.

ժդ) եզրակացությունը.

ժե) մեթոդի ընտրությունը եւ վալիդացման պարամետրերի հիմնավորման, վերլուծական մեթոդիկայի մշակման համար օգտագործված գրականություն.

ժզ) հավելված (ռեպրեզենտատիվ (ներկայացուցչական) քրոմատագրեր կամ այլ սկզբնական տվյալներ վերլուծական մեթոդիկայի վալիդացման ժամանակ վերլուծվող նմուշների թվի 20%-ից ոչ պակաս քանակությամբ):

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 8

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների

|  | Ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի ՊԱՅՄԱՆԱԿԱՆ ՆՇԱՆՆԵՐԸ |
| --- | --- |
| Ае(0-t) | ընդունման պահից մինչեւ t ժամանակը հավաքված մեզի մեջ անփոփոխ ազդող նյութի ընդհանուր պարունակությունը |
| АUС(0-72 ժ) | դեղապատրաստուկի ընդունման պահից մինչեւ 72 ժ «պլազմային կոնցենտրացիա-ժամանակ» կորի տակ ընկած մակերեսը |
| АUС(0-∞) | դեղապատրաստուկի ընդունման պահից մինչեւ անվերջություն «պլազմային կոնցենտրացիա-ժամանակ» կորի տակ ընկած մակերեսը |
| AUC(0-t) | t ժամանակային կետում ընդունման պահից մինչեւ վերջին որոշվող կոնցենտրացիան «պլազմային կոնցենտրացիա-ժամանակ» կորի տակ ընկած մակերեսը |
| АUС(0-τ) | դեղաչափավորման միջակայքում կորի տակ ընկած հավասարակշիռ մակերեսը |
| АUС(extr) | բանաձեւով որոշվող՝ կորի տակ ընկած մնացորդային արտարկվող (էքստրապոլացվող) մակերեսը |
| Cmax | առավելագույն պլազմային կոնցենտրացիա |
| Cmax,ss | հավասարակշռային առավելագույն պլազմային կոնցենտրացիա |
| kel | տերմինալային էլիմինացիայի արագության հաստատունը |
| Rmax | մեզի հետ դուրսբերման առավելագույն արագությունը |
| t½ | պլազմայից կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը |
| tmax | Сmax-ին հասնելու ժամանակը |
| tmax,ss | Сmax,ss-ին հասնելու ժամանակը |