ԵՎՐԱՍԻԱԿԱՆ ՏՆՏԵՍԱԿԱՆ ՀԱՆՁՆԱԺՈՂՈՎ

ԽՈՐՀՈՒՐԴ

Ո Ր Ո Շ Ո Ւ Մ

3 նոյեմբերի 2016 թվականի **թիվ 85** քաղ. Աստանա

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենս համարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնները հաստատելու մասին

«Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղամիջոցների շրջանառության միասնական սկզբունքների եւ կանոնների մասին» 2014 թվականի դեկտեմբերի 23–ի համաձայնագրի 4-րդ հոդվածի 2-րդ կետին եւ 6–րդ հոդվածին, Եվրասիական տնտեսական բարձրագույն խորհրդի 2014 թվականի դեկտեմբերի 23–ի թիվ 98 որոշմամբ հաստատված՝ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի աշխատանքի կանոնակարգի թիվ 1 հավելվածի 86–րդ կետին եւ ««Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղամիջոցների շրջանառության միասնական սկզբունքների եւ կանոնների մասին» համաձայնագրի իրականացման վերաբերյալ» Եվրասիական տնտեսական բարձրագույն խորհրդի 2014 թվականի դեկտեմբերի 23–ի թիվ 108 որոշմանը համապատասխան՝ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհուրդը **որոշեց**.

1. Հաստատել Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենս համարժեքության հետազոտությունների անցկացման կից ներկայացվող կանոնները:

2. Սույն Որոշումն ուժի մեջ է մտնում «Հայաստանի Հանրապետության՝ «Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղամիջոցների շրջանառության միասնական սկզբունքների եւ կանոնների մասին» 2014 թվականի դեկտեմբերի 23-ի համաձայնագրին միանալու վերաբերյալ» 2015 թվականի դեկտեմբերի 2-ին ստորագրված արձանագրությունն ուժի մեջ մտնելու օրվանից 10 օրացուցային օրը լրանալուց հետո, սակայն ոչ շուտ, քան սույն Որոշման պաշտոնական հրապարակման օրվանից 10 օրացուցային օրը լրանալը:

Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհրդի անդամներ՝

Հայաստանի Հանրապետությունից՝	Բելառուսի Հանրապետությունից՝	Ղազախստանի Հանրապետությունից՝	Ղրղզստանի Հանրապետությունից՝	Ռուսաստանի Դաշնությունից՝
Վ. Գաբրիելյան	Վ. Մատյուշեւսկի	Ա. Մամին	Օ. Պանկրատով	Ի. Շուվալով

ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԵՆ

Եվրասիական տնտեսական
հանձնաժողովի խորհրդի 2016 թվականի
նոյեմբերի 3-ի թիվ 85 որոշմամբ

Կ Ա Ն Ո Ն Ն Ե Ր

Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենս համարժեքության հետազոտությունների անցկացման

I. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն կանոններով սահմանվում են կենս համարժեքության հետազոտությունների բովանդակային պլանի (հետազոտությունների ընդհանուր պլանի, հետազոտությունների սուբյեկտների խմբերի ընտրությունից եւ ձեւավորվում կապված՝ հետազոտության անցկացման եղանակների նկարագրության, տվյալների քողարկման) մշակմանը, կենս համարժեքության հետազոտությունների անցկացմանը եւ դրանց արդյունքների վերլուծությանը ներկայացվող պահանջները, ինչպես նաեւ *in vivo* հետազոտությունները *in vitro* հետազոտություններով փոխարինելու հիմքերը:

Կենս համարժեքության հետազոտությունների անցկացման նպատակն է ապացուցել վերարտադրված (հիբրիդային) դեղապատրաստուկի ըստ որակի համարժեքությունը ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի, որպեսզի ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի նկատմամբ անցկացված նախակլինիկական փորձարկումների եւ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները արտա ծվեն վերարտադրված (հիբրիդային) դեղապատրաստուկի վրա: Կենս համարժեքության հետազոտության անցկացումը պահանջվում է գրանցված դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում փոփոխություններ կատարելիս

(մասնավորապես՝ օժանդակ նյութերի բաղադրության, արտադրության տեխնոլոգիայի, արտադրության վայրի փոփոխման, արդյունաբերական սերիայի խոշորացման կամ ապա խոշորացման դեպքում եւ այլն), նախագրանցումային փուլում՝ դեղապատրաստուկի բաղադրությունը, 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), մոդիֆիկացվող ձերբազատմամբ դեղաձեւի հետ արագ ձերբազատմամբ դեղաձեւը փոփոխելիս, համակցված դեղապատրաստուկները մշակելիս 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) միեւնույն մոլյար դեղաչափով օգտագործելուց հետո տեղավորվում է նախապես որոշված թույլատրելի սահմաններում: Նշված սահմանները որոշվում են այն դեղաձեւի կենսադեղագործական հատկությունների համադրելիությունն 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 դեղակինետիկ պարամետրերը եւ դրանց թույլատրելի շեղումների նախապես որոշված 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 կոնցենտրացիան (C_{max}) (այսուհետ նաեւ՝ պլազմա, կենսահեղուկ).

կենսահեղուկում առավելագույն կոնցենտրացիային հասնելու ժամանակը (t_{max})**:**

Ընդ որում, C_{max}-ը եւ t_{max}-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՝ արագ ձերբազատմամբ այդ դեղաձեւերի տարատեսակների համեմատական կենսամատչելիության, ինչպես նաեւ այլ դեղաձեւերի ուսումնասիրության միջոցով՝ կենսահամարժեքության հետազոտությունների ծրագրավորմանն ու անցկացմանը ներկայացվող պահանջներ:

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

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

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

7. Սույն կանոնների կիրառման ոլորտը սահմանափակված է քիմիական միացությունների համեմատության միջոցով: Կենսաբանական դեղապատրաստուկները ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների հետ համեմատելու կարգը սահմանված է Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի (այսուհետ՝ Հանձնաժողով) կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում կենսաբանական դեղամիջոցների 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 կանոնները կիրառվում են Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների գրանցման վերաբերյալ հայտերը ներկայացնելու ժամանակ:

9. Կենսահամարժեքության հետազոտման մեջ օգտագործվող հետազոտվող դեղապատրաստուկները պետք է արտադրվեն Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության պատշաճ արտադրական 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. Հայտատուներն իրավունք ունեն դիմելու Հանձնաժողովին կից Դեղամիջոցների հարցերով փորձագիտական կոմիտե (այսուհետ՝ Հանձնաժողովին կից Փորձագիտական կոմիտե)՝ սույն կանոններով չկարգավորվող հարցերով խորհրդատվություն ստանալու համար:

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, որոնցով ազդող նյութը կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասը աբսորբվում է դեղապատրաստուկից եւ իր ազդեցության տեղում դառնում է մատչելի: Կենսամատչելիությունը սահմանվում է որպես բացարձակ կամ հարաբերական ցուցանիշ:

Որոշակի դեղաձեւով ազդող նյութի (ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասի) բացարձակ կենսամատչելիությունը որոշվում է այդ ազդող նյութը (ազդող նյութի ակտիվ մասը) ներանոթային եղանակով ներմուծելիս դրա կենսամատչելիության հետ համեմատելու միջոցով, իսկ այդ ազդող նյութի (ազդող նյութի ակտիվ մասի) կենսամատչելիությունը համարվում է 100 տոկոսանոց (օրինակ՝ ներքին ընդունման լուծույթը ներերակային ներմուծման լուծույթի համեմատությամբ):

Որոշակի դեղաձեւով ազդող նյութի (ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասի) հարաբերական կենսամատչելիությունը որոշվում է նույն կամ այլ (սակայն ոչ ներերակային) եղանակով ներմուծված այլ դեղաձեւի կենսամատչելիության հետ համեմատելու միջոցով (օրինակ՝ դեղահաբերը ներքին ընդունման լուծույթի հետ համեմատելով):

Դեղապատրաստուկների մեծամասնության կենսահամարժեքության եւ կենսամատչելիության հետազոտությունների անցկացման հիմք է հանդիսանում հարաբերական կենսամատչելիության որոշումը:

Արյան հոսքում ներծծում չենթադրող դեղապատրաստուկների կենսամատչելիությունը թույլատրվում է գնահատել ազդող նյութի կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասի՝ իր ազդեցության տեղում մատչելիության արագությունն ու աստիճանն արտացոլող պարամետրերով.

«կենսաբանական համարժեքություն», «կենսահամարժեքություն» (bioequivalence)՝ այն արագության եւ աստիճանի էական տարբերությունների բացակայությունը, որոնցով դեղագործական համարժեքների կամ դեղագործական այլընտրանքների ազդող նյութը կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասը պատշաճ բովանդակային պլանով հետազոտություններում միանման պայմաններում միեւնույն մոլյար դեղաչափով ներմուծելիս իր ազդեցության տեղում դառնում է մատչելի: Արագության մեջ միտումնավոր տարբերությունների առկայության դեպքում (օրինակ՝ մոդիֆիկացվող ձերբազատմամբ որոշ դեղաձեւեր) որոշակի դեղագործական համարժեքներ եւ դեղագործական այլընտրանքներ 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, որով ազդող նյութը կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասը մատչելի է դառնում իր ազդեցության տեղում, եւ որը ծրագրված եւ արտացոլված է դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում, աննշան է՝ երկարատեւ կիրառելիս ազդող նյութի կամ ազդող նյութի մոլեկուլի ակտիվ մասի՝ օրգանիզմում արդյունավետ կոնցենտրացիային հասնելու համար, եւ բժշկական տեսակետից աննշան է ճանաչվել դեղապատրաստուկի համար:

Կենսահամարժեքության ուսումնասիրությունը կարող է իրականացվել ինչպես *in vivo* (դեղակինետիկ, դեղադինամիկ, կլինիկական հետազոտություններ),

այնպես էլ *in vitro* պայմաններում (օրինակ՝ լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստի 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, ինչպիսին ունի ռեֆերենտ դեղապատրաստուկը, նույն դեղաձեւը, եւ որի կենսահամարժեքությունը ռեֆերենտ դեղապատրաստուկին 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 կենսամատչելիության հետազոտությունների միջոցով դրա կենսահամարժեքությունը հաստատելու անհնարինության դեպքում, ինչպես նաեւ այն դեպքում, երբ այդպիսի դեղապատրաստուկի ազդող նյութը (ազդող նյութերը), կիրառման ցուցումները, դեղաչափումը, դեղաձեւը կամ ներմուծման եղանակը

տարբերվում են ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի ազդող նյութից (ազդող նյութերից), կիրառման ցուցումներից, դեղաչափումից, դեղաձեւից կամ ներմուծման եղանակից, ինչը պահանջում է ներկայացնել նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները.

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

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

«որակի հսկողության համար «լուծելիության» փորձարկում» (quality control dissolution test)՝ Միության դեղագրքով նախատեսված փորձարկում, որն անցկացվում է արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների փորձանմուշներ վերցնելու համար՝ մեկ հսկողության ժամանակահատվածով, եւ մոդիֆիկացվող ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների համար՝ 3 ու ավելի հսկողության ժամանակահատվածներով՝ լուծելիության մասով փորձարկման տեսքով՝ դեղապատրաստուկների սերիաների որակի ռուտինային հսկողության նպատակով.

«համակցված դեղապատրաստուկ» (fixed-dose combination finished pharmaceutical product, FDC-FPP, ՀԴ)՝ 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 եղանակներին եւ ապահովում անհրաժեշտ էֆեկտին հասնելը.

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

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

«ռեֆերենտ դեղապատրաստուկ», «համեմատման դեղապատրաստուկ», «կոմպարատոր», «հսկողություն» (comparator product)՝ դեղապատրաստուկ, որը որպես չափանմուշ օգտագործվում է համեմատական կենսամատչելիության հետազոտություններում՝ հետազոտվող պարամետրերի նորմավորման համար.

«in vitro լուծելիության 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի լուծման պրոֆիլների համեմատությունները.

«դեղագործական համարժեքություն», «դեղագործական համարժեքներ» (pharmaceutical equivalence)՝ նույնական դեղաձեւերով դեղապատրաստուկներ, որոնք պարունակում են նույնական ազդող նյութի նույն քանակություն (ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս), այսինքն՝ ազդող նյութի մոլեկուլի միեւնույն ակտիվ մասի նույն աղը կամ եթերը կա՛մ մոդիֆիկացվող ձերբազատմամբ դեղաձեւերով, ինչը պահանջում է ստեղծել ռեզերվուար կամ ավելցուկ, կա՛մ այնպիսի ձեւերով, ինչպիսիք են նախապես լցված ներարկիչները (որոնցում կարող է տատանվել մնացորդային ծավալը), որոնք նույն քանակությամբ ազդող նյութը հասցնում են դոզավորման նույն ժամանակահատվածում: Պարտադիր չէ, որ համարժեքները պարունակեն նույն ոչ ակտիվ բաղադրիչները: Դրանք բավարարում են նույնական դեղագրքային կամ

այլ կիրառելի՝ իսկության, դեղաչափման, որակի եւ մաքրության, այդ թվում՝ ակտիվության եւ կիրառելի դեպքերում՝ բաղադրության միատարրության, տարրալուծման ժամանակի եւ (կամ) լուծման արագության ստանդարտներին.

«այլընտրանքային դեղագործական դեղապատրաստուկներ» (pharmaceutical alternatives) ՝ դեղապատրաստուկներ, որոնք պարունակում են ազդող նյութի մոլեկուլի նույն ակտիվ մասը կամ դրան նախորդողը (պրեկուրսորը), (նույն քանակությունը կամ դեղաձեւը պարտադիր չէ) կամ նույն աղը կամ եթերը: Յուրաքանչյուր այդպիսի դեղապատրաստուկ անհատական կարգով բավարարում է նույնական կամ իր սեփական՝ համապատասխան դեղագրքային կամ այլ կիրառելի՝ իսկության, դեղաչափման, 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)՝ դեղաչափումների 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 որպես միաժամանակ կիրառվող միաբաղադրիչ դեղապատրաստուկների ամբողջություն, ինչպես նաեւ պատրաստի բազմաբաղադրիչ դեղապատրաստուկի տեսքով:

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

III. Կենսահամարժեքության հետազոտությունների բովանդակային պլանին, անցկացմանը եւ գնահատմանը ներկայացվող պահանջները

12. Կենսահամարժեքության հետազոտությունների ծավալը եւ բովանդակային պլանն անհրաժեշտ է հիմնավորել ազդող նյութի ֆիզիկաքիմիական ու դեղակինետիկ հատկանիշներով եւ դեղապատրաստուկի բաղադրության համամասնությամբ: Մասնավորապես պետք է հաշվի առնել դեղակինետիկայի գծայնությունը, կախված սննդի ընդունումից, էնանտիոմերների վերլուծությունից՝ հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտությունը, ինչպես նաեւ լրացուցիչ դեղաչափումների 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 բաղադրությունն ունեցող եւ նույն գործընթացով արտադրվող) ռեֆերենտ 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 2 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 հաշվետվությունների համառոտագրերը, որոնք անցկացվել են դեղապատրաստուկի մշակման ընթացաշրջանում:

1. Հետազոտության բովանդակային պլանը

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

15. Ստանդարտ բովանդակային պլանի դեպքում ենթադրվում է հետեւյալը:

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

16. Այլընտրանքային բովանդակային պլանի դեպքում ենթադրվում է հետեւյալը:

Որոշ դեպքերում՝ հետազոտության բովանդակային պլանը եւ վիճակագրական վերլուծությունը գիտականորեն հիմնավորված լինելու պայմանով, կարելի է դիտարկել համընդհանուր ճանաչում ունեցող այլընտրանքային բովանդակային պլանները. զուգահեռ՝ երկարատեւ t½-ով նյութերի համար, կրկնակի (ռեպլիկատիվ, replicate design)՝ բարձր փոփոխականությամբ դեղակինետիկ 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 հեղուկում կոնցենտրացիայի ճշգրիտ որոշումը, իսկ հավասարակշիռ կոնցենտրացիան բավականին բարձր է ստույգ արժեքներ ստանալու համար, որպես միանգամյա դեղաչափի ընդունմամբ հետազոտության այլընտրանք թույլատրվում է անցկացնել դեղապատրաստուկի բազմակի ընդունմամբ հետազոտություն: Սակայն, հաշվի առնելով, որ բազմակի ընդունմամբ հետազոտությունները պակաս զգայուն են C_{max}-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 $t_{½}$):

2. Ռեֆերենտ դեղապատրաստուկը եւ հետազոտվող Դեղապատրաստուկը

Ռեֆերենտ դեղապատրաստուկը

18. Ռեֆերենտ դեղապատրաստուկ ընտրելիս հիմնվում են հետեւյալ հերթականության վրա՝

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 ցածր չէ Միությունում սահմանված մակարդակից.

գ) սույն կետի «ա» եւ «բ» ենթակետերը կատարելու անհնարինության դեպքում՝ վերարտադրված դեղապատրաստուկ, որը գրանցված է բոլոր անդամ պետություններում, եւ որի առնչությամբ հաստատվել է դրա կենսահամարժեքությունը օրիգինալ դեղապատրաստուկին (Հանձնաժողովին կից Փորձագիտական կոմիտեի կողմից հավանություն տրվելու դեպքում).

դ) սույն կետի «ա»-«գ» ենթակետերը կատարելու անհնարինության դեպքում՝ դեղապատրաստուկ, որի՝ անդամ պետություններից մեկի տարածքում կիրառման ոլորտում առկա է 25 տարուց ոչ պակաս փորձ (Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովին կից Դեղամիջոցների հարցերով փորձագիտական կոմիտեի կողմից հավանություն տրվելու դեպքում):

19. Վերարտադրված (հիբրիդային) դեղապատրաստուկի հետազոտության դեպքում կամ ազդող նյութերի, դեղաչափման, դեղաձեւի եւ ներմուծման եղանակի մասով դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի մեջ փոփոխություններ եւ լրացումներ կատարելիս հետազոտվող դեղապատրաստուկը համեմատվում է

ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի համապատասխան դեղաձեւի եւ դեղաչափման հետ (եթե կիրառելի չեն սույն կետի երկրորդ պարբերության դրույթները):

Եթե օրիգինալ դեղապատրաստուկը շուկայում ներկայացված է մի քանի դեղաձեւերով, որպես ռեֆերենտ 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի ընտրությունը՝ հաշվի առնելով ազդող նյութի պարունակության քանակական որոշման արդյունքները եւ դրա լուծելիության մասին տվյալները: Որպես հետազոտվող դեղապատրաստուկ օգտագործման ենթակա սերիայում քանակական պարունակությունը (որը որոշվել է մասնագրում (որակի հսկողության նորմատիվ փաստաթուղթ) ներառված՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկի որակի ստանդարտ փորձարկումների համար առաջարկված վերլուծական մեթոդիկայի օգնությամբ) չպետք է տարբերվի ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի սերիայից ավելի քան 5 տոկոսով (պատշաճ հիմնավորումների բացակայության դեպքում): Հայտատուն ԼՀԿԹ-ի եւ ազդող նյութի քանակական որոշման միջոցով պետք է հիմնավորի ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի այն սերիայի ընտրությունը, որը պլանավորվում է ուսումնասիրել կենսահամարժեքության հետազոտության մեջ: Կենսահամարժեքության հետազոտման համար ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի սերիան ընտրելիս առաջարկվում է ուսումնասիրել ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի մի քանի սերիաներ:

Հետազոտվող դեղապատրաստուկը

21. Կենսահամարժեքության հետազոտությունում օգտագործման ենթակա հետազոտվող դեղապատրաստուկը չպետք է տարբերվի այն դեղապատրաստուկից (բաղադրությամբ, 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-ը կազմող սերիայից կամ 100 000 միավոր դեղաձեւերից՝ կախված նրանից, թե ծավալներից որն է ավելի մեծ.

բ) դեղապատրաստուկի օգտագործված սերիայի արտադրությունը պետք է ապահովի վստահության բարձր մակարդակ նրանում, 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 այնպիսի 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 սերիաների դեղապատրաստուկների նմուշները անհրաժեշտ է համեմատել կենսահամարժեքության հետազոտությունում

օգտագործված սերիայի 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 անցկացնել ԼՀԿԹ կենսահամարժեքության հետազոտությունում օգտագործված սերիայի հետ: 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 հայտատուն 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկն 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, որ հնարավոր լինի դեղապատրաստուկների միջեւ հայտնաբերել դրանց արտադրության եւ (կամ) որակի տարբերություններով պայմանավորված կլինիկապես նշանակալի տարբերությունները: Դեղային պատրաստուկների միջեւ տարբերություններով չպայմանավորված՝ արդյունքների փոփոխականությունն 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 ռեֆերենտ 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-ից պակաս, հնարավորության դեպքում՝ 18,5-30 կգ/մ^2 մարմնի զանգվածի ցուցանիշով:

29. Սուբյեկտների համապատասխանությունն ընտրության պայմաններին անհրաժեշտ է հաստատել լաբորատոր հետազոտությունների, անամնեզի եւ բժշկական զննման միջոցով: Կախված դեղապատրաստուկի դեղաթերապեւտիկ 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) նրանց հետազոտության մեջ չներառելու չափանիշներ են: Որոշ դեպքերում, անվտանգության նկատառումներից ելնելով կամ դեղակինետիկ 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 դեղակինետիկայի վրա (ներառյալ տարիքը, մարմնի զանգվածը, սեռը, էթնիկ պատկանելիությունը, ծխելը, «արագ» կամ «դանդաղ» նյութափոխանակությամբ մարդկանց խմբին պատկանելիությունը): 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 պացիենտների:

4. Հետազոտության անցկացումը

Հետազոտությունների անցկացման պայմանների ստանդարտության ապահովումը

32. Բոլոր ներառված գործոնների, բացառությամբ համեմատվող դեղապատրաստուկների հատկություններով պայմանավորված գործոնների, փոփոխականությունը նվազագույնի հասցնելու նպատակներով հետազոտություն 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկն անհրաժեշտ է ընդունել 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: Դեղապատրաստուկն ընդունելուց հետո սննդի ընդունումը սահմանափակվում է 4 ժամով: Դեղապատրաստուկն ընդունելուց հետո սննդակարգը եւ սնունդ ընդունելու ժամանակը անհրաժեշտ է ստանդարտացնել բավարար ժամանակահատվածի ընթացքում (օրինակ՝ 12 ժամով):

Եթե հետազոտությունը պետք է անցկացվի սնունդ ընդունելուց հետո, ապա դեղապատրաստուկի եւ սննդի ընդունումն իրականացնում են օգտագործվող ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին համապատասխան: Եթե ռեֆերենտ 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 տեւողությունից 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 խմիչքներ 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 դրանք նշանակված են սուբյեկտին անցանկալի երեւույթները կանխարգելելու համար (օրինակ՝ գլխացավի), ապա ուղեկցող փաստաթղթերում անհրաժեշտ է արտացոլել կիրառման (դեղաչափը 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 հակազդիչներ (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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին համապատասխան պետք է կիրառվեն միայն ուրիշ դեղապատրաստուկի հետ համակցությամբ (օրինակ՝ ՄԻԱՎ-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 կենսահամարժեքությունն 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 հաճախակի նմուշառում՝ ենթադրվող t_{max}-ի մոտակայքում: Մասնավորապես, նմուշների ընտրման սխեման պետք է կազմվի այնպես, որ C_{max} -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 $AUC_{(0-\infty)}$-ի ոչ պակաս, քան 80 տոկոսը: Վերջնական վերացման արագության հաստատունի հուսալի գնահատականն ստանալու նպատակով (անհրաժեշտ է $AUC_{(0-\infty)}$-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 $t_{½}$-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 $t_{½}$-ի ընթացքում: Սակայն, պլազմայի նմուշառման վերաբերյալ խորհուրդներին համապատասխան, մեզի հավաքումը 72 ժամից 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 օրվա 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 նյութն 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՝ դեղակինետիկ 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 t_{max}-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°C 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 վիճակում կամ ուտելուց հետո

44. Կենսահամարժեքության հետազոտությունը, որպես կանոն, անցկացվում է անոթի վիճակում, քանի որ համարվում է, որ դա համապատասխանում է համեմատվող դեղապատրաստուկների միջեւ տարբերություններն ի հայտ բերելու ամենաբարձր զգայունությանը: Եթե ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում խորհուրդ է տրվում դա

կիրառել անոթի վիճակում կամ սննդի ընդունումից անկախ, ապա կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացնում են անոթի վիճակում: Եթե ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին համապատասխան դա պետք է կիրառել բացառապես ուտելուց հետո, ապա կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացնում են սննդի ընդունումից հետո:

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

45. Եթե պահանջվում է անցկացնել հետազոտության երկու տեսակները, ապա թույլատրվում է անցկացնել սուբյեկտների 2 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 ռեֆերենտ 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

Դեղակինետիկ հատկությունները

47. Դեղակինետիկ հատկությունները գնահատելիս անհրաժեշտ է օգտագործել նմուշառման փաստացի ժամանակը: Կենսահամարժեքության հետազոտություններում դեղապատրաստուկը մեկ անգամ ընդունելուց հետո որոշում են $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ մնացորդային մակերեսը, C_{max}-ը եւ t_{max}-ը: Եթե նմուշների ընտրությունը շարունակվում է 72 ժամվա ընթացքում, եւ 72-րդ ժամին կոնցենտրացիան դեռեւս որոշվում է, ապա անհրաժեշտություն չկա նկարագրելու $AUC_{(0-\infty)}$-ը եւ մնացորդային մակերեսը. բավարար է փաստաթղթավորել 72-րդ ժամին կրճատված AUC-ի ($AUC_{(0-72\ ժ)}$) վերաբերյալ տեղեկությունները: Լրացուցիչ կարող է նկարագրվել վերջնական վերացման արագության հաստատունը՝ (k_{el})-ը, եւ $t_{½}$-ն:

Կենսահամարժեքության հետազոտություններում արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների համար հավասարակշիռ վիճակում անհրաժեշտ է որոշել $AUC_{(o-τ)}$--ը, $C_{max,ss}$ -ը եւ $t_{max,ss}$-ը:

48. Մեզը որպես կենսաբանական նյութ օգտագործելիս անհրաժեշտ է որոշել $Ae_{(0-t)}$-ն եւ, հնարավորության դեպքում, R_{max}-ը:

49. Կենսահամարժեքության հետազոտություններում դեղակինետիկ 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 արագությամբ դեղապատրաստուկների միջեւ տարբերություններ հայտնաբերելու համար սովորաբար ելակետային միացության C_{max}-ն ավելի զգայուն ցուցանիշ է, քան դրա մետաբոլիտի C_{max} -ը:

Ինակտիվ նախադեղանյութերը

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 (AUC տեսքով արտահայտված) արտացոլում է ելակետային միացության էքսպոզիցիան, եւ թերապեւտիկ դեղաչափերում մետաբոլիտի առաջացումը հագեցվող գործընթաց չէ:

Էնանտիոմերները

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 դեղակինետիկ հատկություններ,

էնանտիոմերների դեղադինամիկ հատկություններն էապես տարբերվում են,

էնանտիոմերների էքսպոզիցիայի հարաբերությունը (AUC 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 դեղակինետիկ 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 մասին տվյալները: Սակայն առավելագույն էքսպոզիցիան որոշելիս անհրաժեշտ է հստակ հիմնավորել մեզի մասին տվյալների օգտագործումը: Եթե հաջողվում է ստանալ պլազմայում C_{max}-ի վերաբերյալ հավաստի տվյալներ, ապա կենսահամարժեքության գնահատման համար այդ տվյալներն անհրաժեշտ է ներկայացնել մեզի օգտագործման ժամանակ ստացված էքսպոզիցիայի մեծության հետ մեկտեղ: Մեզը որպես կենսաբանական նյութ օգտագործելիս հայտատուն պարտավոր է ներկայացնել առկա բոլոր այն տեղեկությունները, որոնք հաստատում են, որ արտաթորումը մեզի հետ արտացոլում է էքսպոզիցիան պլազմայում:

Էնդոգեն նյութերը

56. Եթե հետազոտվող նյութը էնդոգեն է, ապա դեղակինետիկ պարամետրերի չափումն անհրաժեշտ է իրականացնել՝ շտկելով դրա ֆոնային պարունակությունը, որպեսզի հետազոտվող դեղակինետիկ պարամետրերը վերաբերեն դեղապատրաստուկն ընդունելու հետեւանքով ստացված լրացուցիչ կոնցենտրացիաներին: Ընդունելի տանելիության դեպքում, եւ եթե ֆոնային կոնցենտրացիան գերազանցող եւ դեղապատրաստուկն ընդունելուց հետո ստացվող կոնցենտրացիան կարելի է հավաստիորեն չափել, 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 կա՛մ փորձնական հետազոտության ժամանակ, կա՛մ կենսահամարժեքության հիմնական

հետազոտության ժամանակահատվածներից մեկի շրջանակներում՝ օգտագործելով ռեֆերենտ 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 կա՛մ դեղն ընդունելուց առաջ որոշված՝ էնդոգեն նյութի միջին կոնցենտրացիան, կա՛մ AUC-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 տեւողությունն ընտրելու ժամանակ:

7. Հետազոտվող դեղաչափումները

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

59. Եթե դեղակինետիկան ոչ գծային է (AUC-ի մեծացումը անհամաչափ է ընդունվող դեղաչափին), ապա համեմատվող դեղապատրաստուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունները որոշելու համար տարբեր դեղաչափումների պիտանիությունը կարող է տարբերվել: Դեղակինետիկայի գծայնությունը

ճանաչվում է այն դեպքում, երբ հետազոտվող դեղաչափման (կենսահամարժեքության հետազոտության մեջ օգտագործված դեղաչափման) համար՝ ճշգրտված դեղաչափով AUC-ի միջինների միջեւ եւ կենսահամարժեքության հետազոտության անցկացում չպահանջող դեղաչափման (դեղաչափումների) տարբերությունը չի գերազանցում 25 տոկոսը: Գծայնությունը գնահատելու համար հայտատուն պետք է ուսումնասիրի եւ քննադատաբար գնահատի դեղաչափի համամասնության 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 դեղաչափումների հետ *in vivo* կենսահամարժեքության հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտություն չկա:

Դեղապատրաստուկի տարբեր դեղաչափումների համար բիովեյվերի ընդհանուր չափանիշները

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

ա) տարբեր դեղաչափումներով դեղապատրաստուկների արտադրական գործընթացը նույնն է.

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

գ) տարբեր դեղաչափումներով դեղապատրաստուկների բաղադրությունը պետք է լինի քանակապես համամասնական. ազդող նյութի (ազդող նյութերի) բաղադրության եւ օժանդակ նյութերից յուրաքանչյուրի բաղադրության 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 դեղաչափման եւ դեղաչափումների նկատմամբ, որոնց համար չի առաջարկվում անցկացնել կենսահամարժեքության հետազոտություն, պահպանվում են «i» եւ «ii» 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 դեղակինետիկան

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

62. Որպես կանոն, կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացվում է ամենամեծ դեղաչափման համար: Ազդող նյութի բարձր լուծելիության պայմանով՝ գծային դեղակինետիկայով դեղապատրաստուկների համար կենսահամարժեքության հետազոտությունը թույլատրվում է անցկացնել ավելի փոքր դեղաչափումների օգտագործմամբ: Ավելի փոքր դեղաչափման ընտրությունը նույնպես կարող է հիմնավորվել անվտանգության կամ տանելիության տեսակետից, երբ առողջ կամավորների մոտ ամենամեծ դեղաչափման կիրառումն անընդունելի է: Բացի դրանից՝ եթե վերլուծական մեթոդի զգայունությունը թույլ չի տալիս ճշգրիտ չափել կոնցենտրացիան, ապա ամենամեծ դեղաչափումն ընդունելու ժամանակ թույլատրվում է կիրառել ավելի բարձր դեղաչափ (ցանկալի է օգտագործել ամենամեծ դեղաչափմամբ 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 դեղակինետիկան

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

64. Այն դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունը, որոնց մոտ թերապեւտիկ ընդգրկույթում AUC-ն ավելի քիչ է մեծանում, քան դեղաչափի համապատասխան մեծացումը, մեծ մասամբ պահանջվում է անցկացնել ամենամեծ եւ ամենափոքր դեղաչափումների համար (կամ գծային ընդգրկույթում գտնվող դեղակինետիկայով դեղաչափման համար), այսինքն՝ այդ դեպքում անցկացվում է կենսահամարժեքության 2 հետազոտություն: Եթե ոչ գծայնությունը պայմանավորված չէ ցածր լուծելիությամբ, սակայն բացատրվում է, օրինակ՝ փոխադրողների հագեցմամբ, եւ 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 ամենափոքր դեղաչափմամբ (կամ գծային ընդգրկույթում գտնվող դեղակինետիկայով դեղաչափմամբ) կենսահամարժեքության հետազոտություն: Այլ դեղաչափումների ընտրությունը կարող է հիմնավորվել վերլուծական մեթոդի ցածր զգայունությամբ, երբ ամենափոքր դեղաչափմամբ հետազոտության անցկացումը անհնար է, կամ ամենամեծ դեղաչափման կիրառումը առողջ կամավորների մոտ անընդունելի է անվտանգության կամ տանելիության տեսակետից:

Եզրային տարբերակների հետազոտություն (բրեկետինգ)

65. Եթե կենսահամարժեքության հետազոտությունն անհրաժեշտ է անցկացնել 2-ից ավելի դեղաչափումների համար, օրինակ՝ բաղադրության համամասնության տարբերությունների հետեւանքով, ապա օգտագործում են եզրային տարբերակների հետազոտության անցկացմամբ սահմանափակվելու հնարավորություն տվող մոտեցում: Եթե ընտրված դեղաչափումները եզրային նշանակություններ են, օրինակ՝ առավելագույն եւ նվազագույն դեղաչափումներ կամ բաղադրությամբ առավել կտրուկ տարբերվող դեղաչափումներ (այսինքն՝ այլ դեղաչափումների 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 վիճակում եւ սննդի ընդունումից հետո իրականացնել 2 դեղաչափումների համար, բավարար է անոթի վիճակում եւ սննդի ընդունումից հետո անցկացնել 1 դեղաչափման հետազոտություն: Այլ դեղաչափումների համար անոթի վիճակում կամ սննդի ընդունումից հետո հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտության բացակայությունը կարող է հիմնավորվել գիտական գրականության եւ (կամ) դեղակինետիկայի վերաբերյալ այն տվյալներով, որոնք ստացվել են անոթի վիճակում եւ սննդի ընդունումից հետո անցկացված այլ հետազոտություններից հետազոտվող դեղաչափումներն ուսումնասիրելիս: Մնացած դեղաչափումներն ուսումնասիրելու համար հետազոտություններ անցկացնելու պայմանները (անոթի վիճակում կամ սննդի ընդունումից հետո) ընտրելիս նախապատվությունը տրվում է համեմատվող դեղապատրաստուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերման գործում ամենամեծ զգայունությունն ունեցող պայմաններին:

Համակցված դեղապատրաստուկները

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. Հետազոտության կենսավերլուծական մասի մեթոդոլոգիան

68. Կենսահամարժեքության հետազոտությունների կենսավերլուծական մասը պետք է իրականացվի սույն կանոնների թիվ 6 հավելվածի համաձայն:

Բավարար մեկնաբանության ենթարկվող հուսալի արդյունքներ ստանալու համար անհրաժեշտ է մանրամասնորեն նկարագրել օգտագործվող

կենսահամարժեքության 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 C_{max}-ի 5%-ը եւ ավելի քիչ, մեթոդիկայի քանակական որոշման ստորին սահմանը պետք է ապահովի C_{max}-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 դեղակինետիկ 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 գնահատումը, վերլուծությունը եւ ներկայացումը

72. Որպես կանոն, կենսահամարժեքության հետազոտություններում դեղակինետիկ պարամետրերի համար հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների սերիաների միջեւ քանակական որոշման մեջ տարբերությունների ճշգրտում կատարելն արգելվում է: Սակայն բացառիկ դեպքերում այդպիսի ճշգրտումը թույլատրվում է, եթե ռեֆերենտ եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկների սերիաների միջեւ տարբերությունները չեն գերազանցում 5 տոկոսը (հաշվի առնելով սույն բաժնի 2-րդ ենթաբաժնի պահանջները): Ճշգրտումը՝ հետազոտվող եւ ռեֆերենտ 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 ռեֆերենտ 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 միեւնույն 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկներով եռափուլ հետազոտություն կամ քառափուլ հետազոտություն՝ անոթի վիճակում 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 սուբյեկտներին հեռացնելու չափանիշները

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 վիճակագրական 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 միաժամանակյա 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՝ դեղակինետիկայի վրա ազդող այլ գործոններից տարանջատվելու անհնարինության պատճառով, տվյալների հեռացումը միայն վիճակագրական վերլուծության հիման վրա կամ դեղակինետիկ պատճառներով չի թույլատրվում: Այս կանոնի բացառություններն են՝

ա) այն սուբյեկտները, որոնց պլազմայում ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի կոնցենտրացիան չի որոշվում կամ որոշվում է միայն չնչին քանակությամբ: Սուբյեկտի մոտ վերլուծվող նյութի կոնցենտրացիաները ճանաչվում են շատ ցածր, եթե նրա AUC-ն չի գերազանցում ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի AUC-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 C_{max}-ի 5 տոկոսը: Այդպիսի տվյալներն անհրաժեշտ է հեռացնել կենսահամարժեքության հետազոտությունից (սույն ենթաբաժնի «Փոխանցման էֆեկտը» 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 ներկայացումը» ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան):

80. Սույն կանոնների «Հետազոտության անցկացումը» 4-րդ բաժնի համաձայն՝ $AUC_{(0-t)}$-ն պետք է ծածկի $AUC_{(0-\infty)}$-ի առնվազն 80 տոկոսը: Այնուամենայնիվ, եթե այս կանոնը չի կատարվում, պետք չէ սուբյեկտներին բացառել վիճակագրական վերլուծությունից: Սակայն, եթե դեպքերի ավելի քան 20 տոկոսում $AUC_{(0-t)}$-ն չի ծածկում $AUC_{(0-\infty)}$-ի 80 տոկոսը, ապա պետք է կասկածի տակ դնել այդպիսի հետազոտության արդյունքները: Այդ պահանջը կիրառելի չէ 72 ժամ եւ ավելի նմուշառման 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 դեղակինետիկ պարամետրերին են դասվում $AUC_{(0-t)}$-ն կամ $AUC_{(0-72\ ժ)}$-ն համապատասխանաբար եւ C_{max}-ը: Հետազոտվող դեղապատրաստուկի տվյալ պարամետրերի հարաբերությունը ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի նկատմամբ 90 տոկոսանոց վստահելի միջակայքի դեպքում պետք է ընկած լինի 80,00-125,00 տոկոսի միջակայքում: Միջակայքերի սահմանները կլորացվում են մինչեւ երկու նիշ ստորակետից հետո:

82. Հավասարակշիռ կոնցենտրացիայի որոշմամբ՝ արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների ուսումնասիրվող պարամետրերին են դասվում $AUC_{(0-\tau)}$-ն եւ $C_{max,ss}$-ը, որոնք պետք է լինեն նշված միջակայքերի սահմաններում:

83. Եթե որպես կենսաբանական նյութ օգտագործվում է մեզը, ապա $Ae_{(0-t)}$-ի ցուցանիշը պետք է լինի $AUC_{(0-t)}$-ի համար նկարագրված միջակայքում, իսկ R_{max}-ը՝ C_{max}-ի համար միջակայքում:

84. t_{max}-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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների միջեւ t_{max}-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): C_{max}-ի բարձր փոփոխականությամբ դեղապատրաստուկների համար, համապատասխան հիմնավորման առկայության դեպքում, այդ սահմանները կարող են լայնացվել:

Վիճակագրական վերլուծությունը

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

87. Հետազոտվող դեղապատրաստուկի եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի հետազոտվող դեղակինետիկ 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 դեղակինետիկ պարամետրերի համեմատումն անցկացնում են դիսպերսիոն վերլուծության օգնությամբ (ANOVA): Դրա համար նախապես անցկացնում են տվյալների լոգարիթմական վերակազմավորում (տասնորդական կամ բնական լոգարիթմների 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 են հաջորդականությունը, հաջորդականության սուբյեկտը, ժամանակահատվածը եւ դեղապատրաստուկը: Այս բոլոր գործոնների վերաբերյալ պետք է օգտագործել ֆիքսված, այլ ոչ թե պատահական էֆեկտներ:

90. Ընդհանուր սկզբունքը μT-μR մեծության համար 90 տոկոսանոց՝ դեղակինետիկ 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 t_{max}-ի ցուցանիշի համար նկարագրական վիճակագրությունը: Եթե t_{max}-ը համարվում է կլինիկապես նշանակալի՝ կլինիկապես նշանակալի տարբերությունները բացառելու համար, հարկավոր է համեմատել հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների միջեւ t_{max}-ի միջին արժեքը եւ ընդգրկույթը: Հազվադեպ է պահանջվում ֆորմալ վիճակագրական համեմատություն: Սովորաբար, t_{max}-ի համար անհրաժեշտ վիճակագրական հզորությունն ստանալու համար ընտրանքի չափը չի հաշվարկվում: Եթե t_{max} պարամետրը ենթարկվելու է վիճակագրական վերլուծության, ապա ուսումնասիրությունը պետք է հիմնվի ոչ պարամետրային մեթոդների վրա եւ անցկացվի չփոխակերպված տվյալների օգտագործմամբ: t_{max}-ի գնահատման ճշգրտությունը բարձրացնելու համար անհրաժեշտ է վերցնել ակնկալվող առավելագույն կոնցենտրացիաներին նման նմուշների բավարար քանակություն: ($t_{½}$) վերացման փուլը նկարագրող ցուցանիշների համար անհրաժեշտ է միայն նկարագրական վիճակագրություն:

92. Խիստ առանձնացվող արժեքների (արտանետումների) հետ աշխատանքն անցկացվում է սույն բաժնի «Հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությունից սուբյեկտներին հեռացնելու չափանիշները» ենթաբաժնում շարադրված պահանջներին համապատասխան: Միայն վիճակագրական կամ դեղակինետիկ բնույթի պատճառներով տվյալների հեռացումն անթույլատրելի է:

Հետազոտությունները 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 նկատառումներից 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 որոշում 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, հաջորդ փուլերում):

96. Եթե դեղապատրաստուկն ընդունելուց առաջ կոնցենտրացիան գերազանցում է C_{max}-ի 5 տոկոսը, ապա տվյալ ժամանակահատվածում սուբյեկտից ստացված տեղեկությունները հեռացվում են վիճակագրական վերլուծությունից: Դա նշանակում է, որ երկփուլ հետազոտության շրջանակներում այդ սուբյեկտը դուրս է գալիս վերլուծությունից: Հետազոտության շարունակումը 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 սուբյեկտների 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 կարգի սխալի հավանականությունն անփոփոխ պահելու համար պետք է ձեռնարկել որոշակի միջոցներ, ընդ որում՝ հետազոտությունը կանգնեցնելու վիճակագրական չափանիշներն անհրաժեշտ է

հստակ սահմանել այն սկսելուց առաջ: Առաջին փուլի ընթացքում ստացված տվյալների վերլուծությունը կարելի է դիտարկել որպես միջանկյալ, եւ երկու վերլուծություններն անհրաժեշտ է անցկացնել ըստ կարեւորության ճշտված 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 հովանավորն արտոնություն ունի ընտրելու կարեւորության այն մակարդակը (α), որն օգտագործվելու է միջանկյալ վերլուծության համար: Կարեւորության ճշտված մակարդակի հետ մեկտեղ՝ արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է նախապես նկարագրել հետազոտության երկփուլ բովանդակային պլանը:

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

Տվյալների ներկայացումը

99. Համեմատվող դեղապատրաստուկներից յուրաքանչյուրի համար նկարագրային վիճակագրության հետ մեկտեղ անհրաժեշտ է ներկայացնել անհատական կոնցենտրացիաների եւ դեղակինետիկ 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 դեղակինետիկ պարամետրերի ստացման մեթոդն ու վերջնական լոգարիթմական փուլում այն կետերի քանակը, որոնք օգտագործվել են վերջնական վերացման արագության հաստատունի գնահատման համար (որն օգտագործվում է $AUC_{(0-\infty)}$-ի հավաստի գնահատման համար):

100. Որպես ուսումնասիրված դեղակինետիկ 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, որ կարելի լինի վերարտադրել դեղակինետիկ եւ վիճակագրական վերլուծությունները, այսինքն՝ դեղապատրաստուկն ընդունելուց հետո ներառել նմուշների ընտրման ճիշտ ժամանակը, վերլուծվող նյութերի կոնցենտրացիաները, հետազոտության յուրաքանչյուր փուլում յուրաքանչյուր սուբյեկտի դեղակինետիկ 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 դեղակինետիկ պարամետրերի մասին տվյալները, սակայն պետք չէ ներառել 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 մյուս ելակետային տվյալները սուբյեկտների ոչ պակաս, քան 20 տոկոսից՝ որակի վերահսկողության համար համապատասխան նմուշներով եւ նշված սուբյեկտներին վերաբերող աստիճանավորման լուծույթներով/ցիկլերի ստանդարտներով):

103. Եթե որոշակի դեղապատրաստուկի որոշակի դեղաչափման 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 վերլուծություն: Անթույլատրելի է ընդհանրացնել կենսահամարժեքությունը չհաստատող հետազոտությունները, եթե կենսահամարժեքությունը հաստատող հետազոտությունները բացակայում են:

10. Նեղ թերապեւտիկ ընդգրկույթով դեղապատրաստուկները

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 C_{max}-ը զբաղեցնում է հատուկ տեղ, տվյալ պարամետրի համար թույլատրելի միջակայքը պետք է նեղացնել մինչեւ

90,00-111,11 տոկոսը: Հնարավոր չէ ներկայացնել նեղ թերապեւտիկ ընդգրկույթով դեղապատրաստուկների սպառիչ սահմանում, 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 դեղապատրաստուկները

105. Եթե դեղակինետիկ 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. C_{max}-ի ավելի բարձր տարբերությունը համարվում է կլինիկապես ոչ նշանակալի (խիստ կլինիկական հիմնավորմամբ հաստատված) բարձր փոփոխականությամբ դեղապատրաստուկների համար, որոնց փոփոխականության գնահատումը կարող է իրականացվել ընդլայնված միջակայքերի հիման վրա: Այդ դեպքում C_{max}-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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի C_{max}-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 որոշումը հիմնված է կենսահամարժեքության հետազոտության արդյունքներով ստացված ներանհատական փոփոխականության վրա՝ կենսահամարժեքության միջին մասշտաբացման մեթոդի *(scaled average bioequivalence)* օգտագործմամբ՝ հետեւյալ բանաձեւի համաձայն՝

$$[U, L] = e^{(\pm k \times S_{WR})},$$

որտեղ՝

U-ն պիտանիության միջակայքի վերին սահմանն է.

L-ը պիտանիության միջակայքի ստորին սահմանն է.

k-ն 0.760 արժեքն ընդունած՝ ռեգուլատոր (կարգավորիչ) հաստատուն է.

S_{WR}-ը համեմատման դեղապատրաստուկի C_{max}-ի լոգարիթմորեն վերարտադրված արժեքների ստանդարտ ներանհատական շեղումներն է:

108. Բերված աղյուսակում ներկայացված են սույն կանոնների 107-րդ կետում նկարագրված մեթոդաբանության հիման վրա հաշվարկված կենսահամարժեքության ճանաչման միջակայքերի սահմանները՝ կախված դեղապատրաստուկի դեղակինետիկ 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՝ *CV(%) = $100\sqrt{e^{S^2WR} - 1}$

109. Դեղակինետիկ պարամետրերի երկրաչափական միջինների հարաբերությունը պետք է ընկած լինի 80,00-125,00%-ի 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 թեստը

111. ԼՀԿԹ-ի կատարման մեթոդիկան եւ նմանության գործոնի (զուգամիտության, f_2- չափանիշների) օգտագործման հիմնական պահանջները պետք է համապատասխանեն սույն կանոնների թիվ 5 հավելվածում նշված պահանջներին:

1. *In vitro* լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստը՝ որպես կենսահամարժեքության հետազոտության լրացում

112. Անհրաժեշտ է ներկայացնել այն հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների սերիաների ԼՀԿԹ-ի արդյունքները, որոնք օգտագործվել են կենսահամարժեքության հետազոտությունում՝ երեք տարբեր բուֆերային միջավայրերում (սովորաբար pH 1.2, 4.5 եւ 6.8 դեպքերում) 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 մասով նորմատիվ փաստաթուղթ) պետք է կազմել հետազոտվող դեղապատրաստուկի այն սերիայի լուծման պրոֆիլի հիման վրա, որի առնչությամբ հաստատվել է կենսահամարժեքությունը ռեֆերենտ դեղապատրաստուկին (սույն կանոնների թիվ 5 հավելվածի պահանջներին համապատասխան):

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

2. Լրացուցիչ դեղաչափումների բիովեյվերի նպատակներով լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստը

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 դեպքերում) տարատեսակ արժեքներով: Ներկայացված բոլոր սերիաների համար անհրաժեշտ է հաստատել լրացուցիչ դեղաչափումների եւ կենսահամարժեքության հետազոտության մեջ բոլոր պայմաններում օգտագործված սերիաներից դեղաչափումների միջեւ լուծելիության *in vitro* պրոֆիլների համադրելիությունը (հաշվի առնելով սույն կանոնների թիվ 5 հավելվածում նշված պահանջները):

115. pH-ի այն արժեքների դեպքում, որոնց ժամանակ դեղաչափումներից ոչ մեկի համար չի հաջողվում հասնել լրիվ լուծելիության, դեղաչափումների 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի համապատասխան դեղաչափման հետ: Բացի դրանից, հայտատուն իրավասու է հաստատել միեւնույն դեղաչափերի համար պրոֆիլների համադրելիությունը (օրինակ՝ 5 մգ դեղաչափմամբ երկու հաբերի եւ 10 մգ դեղաչափմամբ մեկ հաբի միջեւ):

V. Հետազոտության վերաբերյալ հաշվետվությունը

1. Կենսահամարժեքության հետազոտության վերաբերյալ հաշվետվությունը

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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի ընտրության՝ սույն կանոնների III բաժնի թիվ 2 հավելվածի պահանջներին համապատասխանության վերաբերյալ հաստատումը: Մասնավորապես, անհրաժեշտ է նշել ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի առեւտրային անվանումը, դեղաչափումը, դեղաձեւը, սերիայի համարը, արտադրողին, պիտանիության ժամկետը եւ 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների վերլուծության սերտիֆիկատները հավելվածի տեսքով կցվում են հաշվետվությանը:

119. Կոնցենտրացիաների, դեղակինետիկ պարամետրերի եւ վիճակագրական վերլուծության արդյունքների վերաբերյալ տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներկայացնել սույն կանոնների III բաժնի 9-րդ ենթաբաժնի՝ «Տվյալների ներկայացումը» ենթաբաժնով նախատեսված ծավալով: Դեղակինետիկ 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 բաղադրությունն ու արտադրության տեխնոլոգիան չեն տարբերվում: Անհրաժեշտ է կցել լուծելիության համեմատական պրոֆիլները (սույն կանոնների IV բաժնին 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 դեղակինետիկ եւ վիճակագրական վերլուծությունը վերարտադրելու համար, ներառյալ՝ նմուշառման ժամանակի, դեղապատրաստուկի կոնցենտրացիայի, պատահական բաշխման յուրաքանչյուր փուլում եւ սխեմայում յուրաքանչյուր սուբյեկտի դեղակինետիկ պարամետրերի արժեքների մասին տվյալները:

VI. Գրանցման դոսյեի մեջ փոփոխություններ կատարելիս հետազոտությունների ծավալը

122. Ավելի 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* դեղակինետիկ 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 ռեֆերենտ 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 համեմատման դեղապատրաստուկ (կոմպարատոր, հսկողություն) օգտագործվում է շուկայում առկա ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի սերիան: Եթե դեղապատրաստուկը շուկայում բացակայում է, ապա համապատասխան հիմնավորման ներկայացմամբ համեմատությունը թույլատրվում է իրականացնել ավելի վաղ հավանության արժանացածի (վերարտադրված կամ հիբրիդային դեղապատրաստուկի) բաղադրության հետ: 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 հետազոտությանը ներկայացվող

I. Ընդհանուր դրույթներ

Եթե, ռեֆերենտ 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 կենսահամարժեքության in vivo հետազոտությունների օգնությամբ: Սակայն, եթե հետազոտվող դեղապատրաստուկի ազդող նյութը նույնական է ռեֆերենտ 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 կենսահամարժեքության in vivo հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում:

II. Արագ ձերբազատմամբ համակարգային ազդեցության ներքին ընդունման դեղաձեւերը

«Բիովեյվեր» ընթացակարգի համար պայմանների բացակայության դեպքում (Կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների թիվ 4 հավելվածով սահմանված պահանջներին համապատասխան) ներքին ընդունման այնպիսի դեղաձեւերի մասով, ինչպիսիք են հաբերը, պատիճները եւ կախույթները (սուսպենզիաները), 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 հաբերը

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 4 հավելվածի պահանջներին համապատասխան): Եթե դա հնարավոր չէ հաստատել, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել մարդու մոտ կենսահամարժեքության հետազոտություն:

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

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

ա) եթե ռեֆերենտ դեղապատրաստուկը կարելի է ընդունել 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկն ընդունում են ջրով կամ առանց ջրի, ապա կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացվում է համապատասխան պայմաններում (ստանդարտ երկփուլ խաչաձեւ հետազոտության պլանով).

գ) եթե ռեֆերենտ դեղապատրաստուկն ընդունում են ջրով կամ առանց ջրի, իսկ հետազոտվող դեղապատրաստուկը նախատեսված է ընդունման երկու եղանակների համար, ապա համեմատումն անցկացնում են՝ դեղապատրաստուկն 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 լուծույթները

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 նյութերին 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 դեղապատրաստուկները

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 դեղաձեւերը

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 լուծույթները

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, 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 դեղակինետիկայի 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, միցելյար եւ էմուլսիոն դեղաձեւերը

1. Լիպոսոմալ դեղաձեւերը

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

2. Էմուլսիաները

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 բնութագրեր, այդ թվում՝ մակերեսային հատկությունները (օրինակ՝ Շ-պոտենցիալը եւ ռեոլոգիական հատկությունները):

3. Ներերակային պարէնտերալ սնուցման՝ լիպիդների դեղապատրաստուկները

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 պատրաստուկները

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 ձերբազատման կամ բաշխման համար.

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

գ) օժանդակ նյութերը չեն ազդում ազդող նյութի բաշխման, մետաբոլիզմի 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 կոնցենտրացիան *(*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 մոդիֆիկացվող ձերբազատմամբ դեղաձեւերը

1. Ներքին ընդունման կամ տրանսդերմալ օգտագործման համար մոդիֆիկացվող ձերբազատմամբ դեղաձեւերը

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

2. Միջմկանային եւ ենթամաշկային ներմուծման համար մոդիֆիկացվող ձերբազատմամբ դեղաձեւերը

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 մոդիֆիկացվող ձերբազատմամբ արտաանոթային դեղաձեւերի (օրինակ՝ տրանսդերմալ) կենսահամարժեքության հաստատմանը ներկայացվող պահանջները:

X. Տեղային կամ արտաքին օգտագործման՝ տեղային ազդեցության դեղապատրաստուկները

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 կաթիլները, 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 ռեֆերենտ 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 համեմատման դեղապատրաստուկի համակարգային էքսպոզիցիան, այսինքն՝ 90% վստահելի միջակայքի վերին սահմանը չպետք է գերազանցի կենսահամարժեքության ընդունելի վերին սահմանը (125,00%-ը):

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. Գազերը

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 դեղադինամիկ հետազոտություններին ներկայացվող

1. Երբ դեղակինետիկ մոտեցումը կիրառելի չէ, երկու դեղապատրաստուկների միջեւ համարժեքությունը որոշելու համար առողջ կամավորների կամ պացիենտների մոտ կարող են օգտագործվել դեղադինամիկ հետազոտությունները: Դեղադինամիկ 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 դեղադինամիկ 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 դեղակինետիկ 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. Դեղադինամիկ 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 դեղակինետիկ մոտեցում: Դա պայմանավորված է նրանով, որ դեղադինամիկ եւ կլինիկական վերջնակետերը բնութագրվում են դեղապատրաստուկների միջեւ՝ դրանց կենսադեղագործական հատկությունների, ձերբազատման եւ աբսորբման մասով տարբերության բացահայտվելու նկատմամբ առավել ցածր զգայունությամբ: Քանի որ դեղադինամիկ եւ կլինիկական վերջնակետերի համար «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության կորերը սովորաբար առավել սակավաթեք են, քան դեղակինետիկ 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: Դեղադինամիկ ցուցանիշները միշտ ունեն առավել մեծ փոփոխականություն, քան դեղակինետիկ տվյալները: Դեղադինամիկ 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 դեղադինամիկ 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 դեղաբանական արդյունք լինի.

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

գ) հետազոտության ընթացքում հետազոտվող դեղապատրաստուկը եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկը չպետք է առաջացնեն առավելագույն ռեակցիա, քանի որ կարող է անհնար 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 դեղադինամիկ արդյունքների ֆիքսումը (փաստաթղթավորումը), որոնք փոխարինում են պլազմայում կոնցենտրացիայի չափումներին: 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 սկրինինգից հետո, եւ արձանագրության մեջ պետք է նշվեն այն չափորոշիչները, ըստ որոնց նույնականացվում են ռեակցիա դրսեւորող եւ չդրսեւորող սուբյեկտները.

զ) հետազոտության բովանդակային պլանում պետք է հաշվի առնվեն հիվանդության հիմքում ընկած պաթոլոգիան եւ անամնեզը, 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 դեղաբանական ազդեցության կիսավերացման 5-ից ոչ պակաս ժամանակահատված: Սուր դեղաբանական ազդեցության չափման տեւողությունը պետք է կազմի սուր դեղաբանական ազդեցության կիսավերացման 3-ից ոչ պակաս ժամանակահատված:

4. Վերարտադրված դեղապատրաստուկի եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի համար ընտրանքի ձեւավորման սկզբունքները պետք է մնան այնպես, 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 (AUEC), առավելագույն ռեակցիան եւ այն ժամանակը, երբ այդ ռեակցիան տեղի է ունենում:

6. Վերարտադրված դեղապատրաստուկի եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի համեմատությունը կարող է կատարվել հետեւյալ եղանակներով՝

դեղաչափային կախվածության կամ հարաբերական ակտիվության վերլուծության կատարում, որը որոշվում է որպես հետազոտվող

դեղապատրաստուկի ակտիվության հարաբերությունը ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի ակտիվության նկատմամբ.

ազդեցության կախվածության վերլուծության կատարում, որը բաղկացած է, ըստ դեղադինամիկ 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 մի մակարդակը գերազանցում է մյուսին: Դրա հետ կապված՝ պատշաճ հիմնավորման բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել երկու դեղապատրաստուկների մեկից ավելի դեղաչափեր: Կարեւոր է, որ 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների դեղադինամիկ 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 դեղակինետիկ 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 դեղադինամիկ հետազոտության անցկացման մասին հաշվետվությունը կազմվում է՝ հաշվի առնելով դեղադինամիկ 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 հետազոտություններին ներկայացվող

1. Որոշ հանգամանքներում (օրինակ՝ լիպոսոմային դեղապատրաստուկների համար) «պլազմային կոնցենտրացիա - ժամանակ» կախվածության կորերը պիտանի չեն՝ 2 դեղապատրաստուկների համարժեքությունը գնահատելու համար: Չնայած նրան, որ դեղադինամիկ հետազոտությունները կարող են լինել հարմար գործիք՝ համարժեքությունը որոշելու համար, երբեմն նշված հետազոտությունները չեն կարող կիրառվել հավաստի կերպով չափվող՝ նշանակալի դեղադինամիկ պարամետրերի բացակայության պատճառով: Այդ դեպքում 2 դեղապատրաստուկների համարժեքությունը հաստատելու համար անհրաժեշտ է կլինիկական հետազոտությունների անցկացում: Նախընտրելի է գնահատել համարժեքությունը, կլինիկական հետազոտությունների փոխարեն անցկացնելով դեղակինետիկ 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 8 600 պացիենտ, իսկ ռիսկի 16%-ով նվազումը ցուցադրելու համար անհրաժեշտ է ներգրավել միոկարդի ինֆարկտով 2 600 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, դեղադինամիկ եւ կլինիկական վերջնակետերի համար դեղակինետիկ 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 կլինի, 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 ռեֆերենտ 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. Վերարտադրված դեղապատրաստուկին եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկին ներկայացվող պահանջները պետք է համապատասխանեն Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների III բաժնի 2-րդ ենթաբաժնում նշված պահանջներին:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 4

Եվրասիական տնտեսական միության
շրջանակներում դեղապատրաստուկների
կենսահամարժեքության հետազոտությունների
անցկացման կանոնների

ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ

դասակարգման կենսադեղագործական համակարգի վրա հիմնված բիովեյվերին ներկայացվող

I. Ընդհանուր դրույթներ

1. Դասակարգման կենսադեղագործական համակարգի (ԴԿՀ) վրա հիմնված բիովեյվեր ընթացակարգն ուղղված է in vivo կենսահամարժեքության հետազոտությունների թվի նվազմանը, այսինքն այն կարող է ծառայել որպես in vivo կենսահամարժեքության փոխարինող: In vivo կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացումից կարելի է խուսափել, եթե in vivo համարժեքությունը հաստատվում է in vitro 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 ունենան 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 դեղապատրաստուկների եւ մոդիֆիկացվող 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների միջեւ կենսահամարժեքությունը որոշելու համար: «Բիովեյվեր» հասկացության սկզբունքները կարող են կիրառվել վերարտադրված դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքությունը հաստատելու, օրիգինալ 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 է 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների՝ in vitro 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 պայմանների կատարման 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների՝ in vitro լուծման բնութագրերը սահմանվում են որպես շատ արագ (>85%՝ 15 րոպեում).

գ) կենսահամարժեքության վրա ազդելու կարողությամբ օժանդակ նյութերի որակական 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 ըստ ԴԿՀ-ի I դասի պատրաստուկներից ավելի քննադատորեն մոտենալ ըստ ԴԿՀ-ի III դասի դեղապատրաստուկների 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 դեղապատրաստուկի՝ առանց in vivo կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման գրանցման հնարավորությունն անհրաժեշտ է համաձայնեցնել Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովին կից Դեղամիջոցների հարցերով փորձագիտական կոմիտեի հետ:

III. Ազդող նյութը

6. «Բիովեյվեր» հասկացության տակ ընկնող ազդող նյութի հատկությունները նկարագրելու նպատակով բավական են 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների ազդող նյութերը նույնն են: Բիովեյվեր ընթացակարգը նաեւ հնարավոր է, եթե հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկները պարունակում են տարբեր աղեր՝ պայմանով, որ դրանք պատկանեն ըստ ԴԿՀ-ի I դասին (բարձր լուծելիություն եւ լրիվ աբսորբում սույն պահանջների III բաժնի 1-ին եւ 2-րդ ենթաբաժինների պահանջներին համապատասխան): Եթե հետազոտվող դեղապատրաստուկը պարունակում է բարդ եթերներ, ստերեոիզոմերներ եւ դրանց խառնուրդները, ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի ակտիվ նյութի կոմպլեքսներ կամ ածանցյալներ, բիովեյվեր ընթացակարգն անհնարին է, քանի որ տարբերությունները կարող են հանգեցնել տարբեր կենսամատչելիությունների, որոնք 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 pH-լուծելիության պրոֆիլը: Ազդող նյութը ճանաչվում է լավ լուծվող, եթե 37±1°C ջերմաստիճանում դրա առավելագույն միանգամյա դեղաչափը (արագ ձերբազատմամբ դեղապատրաստուկի համար) ամբողջությամբ լուծվում է 250 մլ բուֆերային լուծույթում՝ pH-ի՝ 1-ից մինչեւ 6.8 ընդգրկույթում: Դրա համար պահանջվում է անցկացնել վերը նշված ընդգրկույթում գտնվող տարբեր pH–ներով առնվազն 3 բուֆերային լուծույթով հետազոտություն (նախընտրելի է pH 1.2, 4.5 եւ 6.8-ի դեպքում) եւ հնարավորության դեպքում՝ pKa-ի դեպքում, եթե pKa-ն գտնվում է pH–ի նշված ընդգրկույթում: 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 նյութը բուֆեր ավելացնելուց առաջ եւ դրանից հետո:

2. Ներծծումը (ներթափանցելու ունակությունը)

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 կենսամատչելիություն.

նյութական հավասարակշռություն:

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 կենսատրանսֆորմացիա: Մետաբոլիզմի 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 լուծելիության 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, այդ թվում՝ ստանդարտ նմուշների կիրառմամբ թափանցելիության որակական հետազոտությունները նույնպես վկայում են in vivo ստացված արդյունքների օգտին:

IV. Դեղապատրաստուկը

1. In vitro լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստի անցկացումը

13. Դեղապատրաստուկի հատկություններն ուսումնասիրելիս անհրաժեշտ է ապացուցել հետազոտվող դեղապատրաստուկների արագ ձերբազատումը եւ համադրելիությունը, այսինքն՝ հաստատել փորձի պայմաններում pH ֆիզիոլոգիական արժեքների դեպքում հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների միջեւ in vitro լուծելիության համադրելի կինետիկան: Սակայն դրանով հնարավոր չէ որոշել in vitro/in vivo կոռելյացիան (հարաբերակցությունը): In vitro լուծելիության 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 մակերեսայնորեն ակտիվ որեւէ նյութ:

14. Հետազոտվող եւ ռեֆերենտ 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 1-ից ավելի սերիայի մասով հետազոտություն:

15. In vitro լուծելիության համեմատական փորձարկումները պետք է համապատասխանեն Եվրասիական տնտեսական միության դեղագրքի պահանջներին: Այս կապակցությամբ անհրաժեշտ է ներկայացնել հետազոտությունների պայմանների եւ վերլուծական 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 °C.

պտտվելու արագությունը՝ թիակավոր խառնիչը՝ սովորաբար րոպեում 50 պտույտ, զամբյուղը՝ րոպեում 100 պտույտ.

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

բուֆերային լուծույթներ՝ pH 1.0-1.2 (սովորաբար 0.1 M HCl կամ առանց ֆերմենտների ստամոքսահյութի իմիտացիա (նմանակում)), 4.5 եւ 6.8 (կամ առանց ֆերմենտների աղիքային հյութի իմիտացիա). 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 պատիճների կամ դոնդողանման թաղանթով պատված հաբերի 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 լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստի (ԼՀԿԹ) անցկացման մասին ամբողջական վերլուծական հաշվետվությունը, ներառյալ՝ հետազոտության արձանագրությունը, հետազոտվող սերիաների եւ ռեֆերենտ 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 լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստի արդյունքների գնահատումը

17. Դեղապատրաստուկները ճանաչվում են շատ արագ լուծվող, եթե ազդող նյութի 85% տրված պարունակությունը լուծվում է 15 րոպեում: Այդ դեպքում հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների լուծելիության 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների լուծելիության պրոֆիլների համադրելիությունը հաստատելու նպատակով կիրառում են f_2 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 կոռելյացիան:

3. Օժանդակ նյութերը

18. Չնայած նրան, որ արագ ձերբազատմամբ դեղաձեւերում առկա օժանդակ նյութերի՝ լավ լուծվող եւ լրիվ ներծծվող ազդող նյութերի (այսինքն՝ ըստ ԴԿՀ-ի I դասին վերաբերող) կենսամատչելիության վրա ազդեցությունը 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 ռեֆերենտ 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 մակերեսայնորեն ակտիվ այլ 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության վրա ազդելու ապացուցված կարողությամբ օժանդակ նյութերի որակական եւ քանակական բաղադրությունները պետք է լինեն նույնը:

V. Համակցված դեղապատրաստուկները

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

լուծելիության համեմատական կինետիկայի եւ լուծելիության պրոֆիլների համադրելիության

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

1. Դեղապատրաստուկի բաղադրությունը մշակելիս լուծելիության 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 ավարտվելուց 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 լուծելիության պրոֆիլների համադրելիությունը: Բացի այդ, ԼՀԿԹ-ն առանձին դեպքերում կարող է փոխարինել կենսահամարժեքության հետազոտություններին:

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՝ 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի բնութագրերն ստանալու համար.

բ) որպես կենսահամարժեքության հետազոտությունների փոխարինում՝ հաստատելու համար (որոշակի դեպքերում) հետազոտվող դեղապատրաստուկի եւ ռեֆերենտ 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 ռեֆերենտ 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 լուծելիության եւ ներծծման պրոցեսը (կենսաբանորեն արդարացված լինելը), ապա դրանց մոտ բավարար դիսկրիմինացիոն ունակության, այսինքն՝ in vivo 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. Լուծելիության լիարժեք պրոֆիլներ ստանալու համար փորձանմուշների վերցման միջեւ միջակայքերը պետք է լինեն բավականաչափ հաճախ (ոչ պակաս, քան յուրաքանչյուր 15 րոպեն մեկ): Լուծելիության պրոֆիլի առավելագույն փոփոխության ժամանակահատվածում փորձանմուշները խորհուրդ է տրվում վերցնել առավել հաճախ: Արագ լուծվող այն դեղապատրաստուկների լուծելիության ճիշտ պրոֆիլը կառուցելու համար, որոնք ամբողջությամբ լուծվում են 30 րոպեում, փորձանմուշներն անհրաժեշտ է վերցնել յուրաքանչյուր 5 կամ 10 րոպեն մեկ:

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 դեղաձեւը 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 լուծելիության վրա: Նման դեպքերում անհրաժեշտ է փորձանմուշների վերցման համապատասխան սխեմայով տարբեր պայմաններում անցկացնել ԼՀԿԹ:

II. Լուծելիության պրոֆիլների համադրելիությունը

6. ԼՀԿԹ արդյունքները եւ դրանց վրա հիմնված եզրահանգումները (օրինակ՝ ի հիմնավորում բիովեյվեր ընթացակարգի) ճանաչվում են ճիշտ, եթե լուծելիության 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 համադրելի՝ առանց տվյալների հետագա մաթեմատիկական մշակման:

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

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

9. Լուծելիության պրոֆիլների համադրելիությունը կարող է որոշվել f_2 գործոնի կիրառմամբ՝ հետեւյալ բանաձեւով՝

$$f_2 = 50 \times \log\left[\frac{100}{\sqrt{1+\frac{\sum_{t=1}^{t=n}\left[\overline{Q_R}(t)-\overline{Q_T}(t)\right]^2}{n}}}\right]$$

որտեղ՝

f_2-ը նմանության (զուգամիտության) գործոնն է.

n-ը ժամանակային կետերի քանակությունն է.

$\overline{Q_R}$(t)-ն ռեֆերենտ դեղապատրաստուկից՝ t կետում [հետազոտությունն սկսելուց հետո] ազդող նյութի ձերբազատման աստիճանի միջին արժեքն է (տոկոսներով).

$\overline{Q_T}$(t)-ն հետազոտվող դեղապատրաստուկից՝ t կետում [հետազոտությունն սկսելուց հետո] ազդող նյութի ձերբազատման աստիճանի միջին արժեքն է (տոկոսներով):

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

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

ա) ժամանակային կետերի նվազագույն քանակությունը՝ 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 մեկից ոչ ավելի դեպք.

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%-ը:

11. Նմանության գործոնի (f_2) համար ընդունելիության չափորոշիչները կազմում են 50-ից 100-ը, ինչը հաստատում է լուծելիության պրոֆիլների համադրելիությունը:

Ըստ f_2-ի ընդունելիության չափորոշչին չհամապատասխանելու դեպքում լուծելիության պրոֆիլները կարելի է համեմատել այլընտրանքային մեթոդների կիրառմամբ (օրինակ՝ f_1 տարբերության գործոնի հաշվարկ, Վեյբուլի բաշխման ֆունկցիա կամ տարբեր ժամանակային կետերում ազատման աստիճանների համեմատություն (օրինակ՝ ըստ Ստյուդենտի t-չափորոշչի)):

12. Ըստ f_2-ի հաշվարկի 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների տվյալների միջեւ լուծելիության 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 կենսավերլուծական մեթոդիկաների վալիդացմանը եւ հետազոտվող կենսաբանական նմուշների վերլուծությանը ներկայացվող

I. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն պահանջներում ներկայացված են թունակինետիկ հետազոտությունների եւ կլինիկական հետազոտություններում բոլոր փուլերի արդյունքների հիման վրա ստացված կենսաբանական հեղուկներում (մատրիցներում) ազդող նյութի կոնցենտրացիան որոշելու համար կիրառված կենսավերլուծական մեթոդիկաների վալիդացումը իրականացնելու մասով ցուցումները: Քանի որ լիգանդը կապելու մեթոդիկաներն էապես տարբերվում են քրոմատագրման վերլուծական 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 կենսավերլուծական մեթոդիկայի լրիվ վալիդացման, անհրաժեշտ է կատարել մասնակի կամ խաչաձեւ վալիդացում:

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

«ակտիվ նմուշներ» (incurred samples)՝ այն սուբյեկտներից կամ կենդանիներից ստացված փորձարկվող նմուշները, 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.

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

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

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

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

«ներքին ստանդարտ (ՆՍ)» (internal Standard)՝ հսկիչ միացություն (օրինակ՝ կառուցվածքով նման անալոգ կամ կայուն իզոտոպ ով նշա դրված միացություն), որն ավելացվում է աստիճանավոր ման լուծույթների, որակի հսկողության համար նմուշներին եւ նախապես որոշված մշտական կոնցենտրացիաներով փորձարկվող նմուշներին փորձանմուշներ պատրաստելիս եւ նմուշները վերլուծելիս փորձարարական փոփոխականության ճշգրտման նպատակով.

«աստիճանավոր ման լուծույթ (ստանդարտ)» (calibration Standard)՝ կենսաբանական նմուշ, որին ավելացրել են հայտնի քանակությամբ վերլուծող նյութ: Աստիճանավոր ման լուծույթները (ստանդարտները) օգտագործում են աստիճանավոր ման կոր կառուցելու համար.

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

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

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

«խաչաձեւ վալիդացում» (cross validation)՝ երկու կենսավերլուծական մեթոդիկաների վալիդացիոն պարամետրերի համեմատումը.

«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)՝ կենսավերլուծական 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 $\frac{\text{ստացված արժեք}}{\text{ճիշտ արժեք}} \times 100\%$-ով 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).

«ընտրողունակություն» (selectivity)՝ հետազոտվող վերլուծվող նյութը եւ ներքին ստանդարտը որոշելու եւ տարբերելու՝ կենսավերլուծական մեթոդիկայի կարողությունն այն բաղադրիչների առկայությամբ, որոնք կարող են լինել նմուշում.

«սպեցիֆիկություն» (specificity)՝ կենսաբանական նմուշում այլ միացությունների (էնդ ոգեն կամ կզուգեն) առկայության դեպքում վերլուծող նյութը միանշանակ որոշելու կենս վերլուծական մեթոդիկայի կարողությունը.

«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 ճշտորեն եւ միանման.

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

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

«մատրիցի էֆեկտ» (matrix effect)՝ վերլուծության այն արդյունքների վրա ուղղակի կամ անուղղակի ազդեցությունը կամ ներգործությունը, 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՝ շիճուկի, պլազմայի, արյան, մեզի եւ թքի մեջ) ազդող նյութի կոնցենտրացիայի չափումը դեղապատրաստուկի մշակման կարեւոր ասպեկտ է: Այդ իսկ պատճառով հուսալի արդյունքներ ստանալու նպատակով կիրառվող կենսավերլուծական 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 դեղադինամիկ մարկերներ (նշիչներ) կիրառվող բիոմարկերների (կենսանշիչների) կոնցենտրացիայի քանակական որոշման մեթոդները:

II. Փորձարկումների կենսավերլուծական մեթոդիկայի վալիդացումը

1. Ստանդարտ նմուշներին ներկայացվող պահանջները

5. Կենսավերլուծական 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) ավելացվում են հետազոտվող վերլուծվող նյութեր՝ կիրառելով ստանդարտ նմուշների լուծույթները,: Ի լրումն դրան՝ նմուշապատրաստման, 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 ատեստավորված 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 (այսուհետ՝ ԶՍ) որպես կենսավերլուծական մեթոդ կիրառելիս անհրաժեշտ է հնարավորինս կիրառել կայուն՝ իզոտոպերով նշանադրված ՆՍ-ներ: Ընդ որում, անհրաժեշտ է, որ նշանադրված ստանդարտն 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 կենսավերլուծական մեթոդիկայի վալիդացման վրա դրանց հնարավոր ազդեցությունը:

2. Կենսավերլուծական մեթոդիկայի լրիվ վալիդացումը

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

Կենսավերլուծական 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 կենսավերլուծական 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. Կենսավերլուծական մեթոդիկայի հիմնական բնութագրերը, որոնք անհրաժեշտ են դրա ընդունելիությունը եւ վերլուծական արդյունքների հուսալիությունը հաստատելու համար, համարվում են ընտրողականությունը, քանակական որոշման ստորին սահմանը, արձագանքման գործառույթը եւ վերլուծական 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) եւ ՆՍ-ի 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 սկզբունքներն արդարացի են բոլոր հետազոտվող վերլուծվող նյութերի համար:

Ընտրողականությունը

11. Կենսավերլուծական մեթոդիկան պետք է ունենա վերլուծվող նյութը եւ ՆՍ-ն մատրիցի էնդոգեն բաղադրիչներից եւ նմուշի այլ բաղադրիչներից տարբերակելու ունակություն: Կենսավերլուծական մեթոդիկայի ընտրողականությունն 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 նմուշապատրաստման ժամանակ առաջացող՝ դեգրադացման (վատթարացման) արգասիքների եւ միաժամանակ օգտագործվող դեղապատրաստուկների հետազոտություն: Կենսավերլուծական մեթոդիկայի վալիդացման փուլում կամ կոնկրետ հետազոտության եւ վերլուծվող նյութի վերլուծության փուլում անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետազոտվող պոպուլյացիայի կողմից որպես ուղեկցող օգտագործվող դեղապատրաստուկները:

12. Եթե կիրառելի է (ոչ կայուն մետաբոլիտների համար, օրինակ՝ եթերում թթու մետաբոլիտների, ոչ կայուն N-օքսիդների կամ գլյուկուրոնիդների, լակտոնային կառուցվածքով միացությունների), անհրաժեշտ է գնահատել վերլուծության տարբեր փուլերում մետաբոլիտի՝ ելակետային վերլուծվող նյութի՝ հակառակ վերափոխվելու հնարավորությունը (ներառյալ նմուշապատրաստման 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 չի ուսումնասիրվել, նման գնահատում իրականացնել հնարավոր չէ: Այնուամենայնիվ, մշակման ընթացքում ազդող նյութի մետաբոլիզմի մասին նոր տվյալներ ստանալուց հետո անհրաժեշտ է հաշվի առնել հակառակ՝ հետ վերափոխման հիմնախնդիրը, որը պահանջում է մասնակի վալիդացման իրականացում:

Որոշ դեպքերում հետազոտվող մետաբոլիտների ստանդարտ նմուշներին հասանելիություն ստանալը 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 էֆեկտը

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 սահմանը» ենթաբաժնում, բարձր

կոնցենտրացիայով ստանդարտ լուծույթից հետո դատարկ նմուշի մեջ փոխանցելը չպետք է գերազանցի քանակական որոշման ստորին սահմանի (ՔՈՍՍ) մեծության 20%-ը, եւ ՆՍ-ի համար՝ 5%-ը: Եթե ակնհայտ է, որ փոխանցումն անխուսափելի է, հետազոտվող նմուշները չեն ռանդոմիզացվում: 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 «Ճշտությունը» եւ «Ճշգրտությունը» ենթաբաժիններում): Ընդ որում, ՔՈՍՍ–ով նմուշից վերլուծվող նյութի ազդանշանը պետք է առնվազն 5 անգամ գերազանցի դատարկ նմուշի ազդանշանի մեծությանը: ՔՈՍՍ-ն անհրաժեշտ է ադապտացնել ակնկալվող կոնցենտրացիաներին եւ հետազոտության նպատակին (օրինակ՝ կենսահամարժեքության հետազոտությունում ՔՈՍՍ-ն չպետք է լինի ավելի բարձր, քան C_{max}-ի 5%-ը (սուբյեկտների ամբողջ ընտրանքից C_{max} նվազագույն մեծությունից)):

Աստիճանավորման կորը (գծայնությունը)

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: Կենսավերլուծական մեթոդիկայի վալիդացման ժամանակ ուսումնասիրվող՝ վերլուծվող յուրաքանչյուր նյութին եւ յուրաքանչյուր վերլուծական պարբերաշրջանին պետք է համապատասխանի աստիճանավորման առանձին կոր:

Տեսականորեն մինչ կենսավերլուծական մեթոդիկայի անցկացման սկիզբն անհրաժեշտ է որոշել կոնցենտրացիաներից ակնկալվող ընդգրկույթը: Այդ ընդգրկույթը պետք է ծածկվի որպես նվազագույն աստիճանավորման ստանդարտ՝ ՔՈՍՍ-ով, եւ որպես առավելագույն աստիճանավորման ստանդարտ՝ քանակական որոշման վերին սահմանով (ՔՈՎՍ) տրվող մեթոդիկայի վերլուծական շրջանով: Ընդգրկույթը պետք է տրվի ուսումնասիրվող վերլուծվող նյութի դեղակինետիկայի 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 վերլուծական ազդանշանի արձագանքման գործառույթը: 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 դրա՝ 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 ընկած լինեն նոմինալ արժեքների ±15%-ի սահմաններում (բացառությամբ ՔՈՍՍ-երի, որոնց համար այդ արժեքները կարող են գտնվել ±20%-ի սահմաններում): Այդ չափորոշչին պետք է համապատասխանեն 6-ից ոչ պակաս տարբեր կոնցենտրացիաներում աստիճանավորման ստանդարտների առնվազն 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. Վերլուծական 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 նմուշների՝ նմուշների, 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 ներսում (ճշտությունը պարբերաշրջանի ներսում), այնպես էլ տարբեր պարբերաշրջաններում (ճշտությունը պարբերաշրջանների միջեւ):

Մեկ պարբերաշրջանի մեջ ցանկացած ժամանակային տենդենց 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 վերլուծական պարբերաշրջանին:

Ճշտությունը պարբերաշրջանի մեջ

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

Առաջարկվող կոնցենտրացիաները՝

ՔՈՍՍ.

ՔՈՍՍ-ի եռակի մեծություն (ստորին մակարդակը).

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

որոշվող կոնցենտրացիաների վերին սահմանի առնվազն 75%-ը (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%:

Ճշտությունը պարբերաշրջանների միջեւ

24. Պարբերաշրջանների միջեւ ճշտության վալիդացման համար անհրաժեշտ է գնահատել ոչ պակաս, քան 2 տարբեր օրերի ընթացքում անցկացված, ոչ պակաս, քան 3 վերլուծված պարբերաշրջաններից ՈՀ-ի համար նմուշների ՔՈՍՍ-ն, 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%:

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

Ճշգրտությունը

26. Վերլուծական մեթոդիկայի ճշգրտությունը առանձին կրկնվող չափումների միջեւ արդյունքների մոտ լինելու աստիճանն է, որն արտահայտվում է հարաբերական ստանդարտ շեղման տեսքով (տատանման գործակից):

ճշգրտությունն անհրաժեշտ է հաստատել ՈՀ-ի համար նմուշների կոնցենտրացիաների ՔՈՍՍ-ի համար, 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 առնվազն 5 նմուշ: Մեկ պարբերաշրջանի մեջ համեմատական ստանդարտ շեղումը ՈՀ-ի համար նմուշների համար չպետք է գերազանցի 15%-ը, իսկ ՔՈՍՍ-ի համար այն չպետք է գերազանցի 20%-ը:

ճշգրտությունը պարբերաշրջանների միջեւ

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

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

32. Մատրիցի առկայությամբ գազաթի առավելագույն մակերեսի (որոշվում է վերլուծվող նյութի ավելացված հայտնի կոնցենտրացիայով պատրաստված դատարկ նմուշի վերլուծության միջոցով)՝ մատրիցի բացակայությամբ գազաթի 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-ն (որպես վերլուծվող նյութի ՄԷ-ի՝ ՆՍ-ի ՄԷ-ի վրա բաժանման արդյունքում ստացվող քանորդ): 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 մատրիցի առնվազն 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 սակավ մատչելի է, ապա կարելի է օգտագործել մատրիցի 6-ից պակաս 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 in vivo մետաբոլիզմի կամ կենսատրանսֆորմացիայի, 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 նմուշապատրաստման 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 վերլուծական մեթոդիկայի յուրաքանչյուր փուլի համար, այսինքն՝ ստանալ ապացույցներ, որ այն պայմանները, որոնց համար կատարվել են կայունության հետազոտություններ (օրինակ՝ կենսաբանական ձեւի նմուշը, հակակոագուլյանտի առկայությունը, կոնտեյների (փաթեթվածքի) նյութը, պահումը եւ վերլուծության պայմանները), 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 նմուշապատրաստումից 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 դրանց 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 նմուշապատրաստման 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 նմուշապատրաստման 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 նմուշապատրաստման ջերմաստիճանում: Լրիվ հալեցնելուց հետո նմուշները կրկին սառեցնում են նույն պայմաններում: Յուրաքանչյուր պարբերաշրջանում նմուշները պետք է գտնվեն սառեցված վիճակում առնվազն 12 ժամ: «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 °C 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 մինչեւ հաշվետվությունը կազմելը:

45. Ելակետային եւ աշխատանքային լուծույթների կայունության ուսումնասիրությունը: 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, որ վերլուծական 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՝ հետագա նմուշապատրաստման 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 վերլուծական մեթոդիկայի աննշան փոփոխությունների դեպքում (կախված այդ փոփոխությունների բնույթից), որպես կանոն, լրիվ վալիդացում կատարելու անհրաժեշտություն չկա: Այն փոփոխություններին, որոնց մասով թույլատրվում է մասնակի վալիդացման իրականացում, դասվում են կենսավերլուծական մեթոդիկայի փոխանցումը մեկ այլ լաբորատորիա, սարքավորման փոխարինումը, կիրառման ընդգրկույթի փոփոխությունը, կենսաբանական նմուշների սահմանափակ ծավալը, կենսաբանական նմուշի տարատեսակի կամ կենդանու տեսակի փոփոխությունը, հակակոագուլյանտի փոխարինումը, նմուշապատրաստման ընթացակարգի,

պահման պայմանների փոփոխությունը 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 վալիդացումը

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) խաչաձեւ վալիդացում: Նմուշապատրաստման գործում տարբերությունների բազմակենտրոնային հետազոտության շրջանակներում կամ այլ վերլուծական մեթոդի կիրառումը կարող է հանգեցնել տարբեր արդյունքների: Խաչաձեւ վալիդացումը հնարավորինս պետք է անցկացնել մինչեւ փորձարկվող նմուշների վերլուծությունը: Խաչաձեւ վալիդացման շրջանակներում կիրառված բոլոր վերլուծական 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 ±15%-ից ավելի, 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 ոչ պակաս, քան 67% կրկնումների համար:

III. Փորձարկվող նմուշների վերլուծությունը

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

51. Վերլուծական պարբերաշրջանի կիրառելիությունն ապահովելու նպատակով փորձարկվող նմուշների, ՈՀ-ի համար նմուշների եւ աստիճանավորման լուծույթների նմուշապատրաստումն անհրաժեշտ է իրականացնել վալիդացված վերլուծական մեթոդիկային համապատասխան:

1. Վերլուծական պարբերաշրջանը

52. Վերլուծական 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 կոնցենտրացիայով աստիճանավորման լուծույթներից, 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 նմուշապատրաստման այն հերթականությամբ, որով դրանք պետք է վերլուծվեն: Միասնական սերիան այնպիսի նմուշներ են, որոնք միեւնույն ժամանակ ենթակա են նմուշապատրաստման, այսինքն՝ նման պայմաններում նույն ռեակտիվների օգտագործմամբ նույն վերլուծականի կողմից հետեւողական

անընդհատ մշակման: Անհրաժեշտ է խուսափել մեկ վերլուծական պարբերաշրջանում որպես մի քանի սերիա առանձին պատրաստված նմուշների վերլուծությունից: Եթե դրանից խուսափել չի հաջողվում (օրինակ՝ նմուշապատրաստման ժամանակ 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 գործառնական ընթացակարգում (այսուհետ՝ ՍԳԸ) կամ հետազոտությունների մասով աշխատանքային փաստաթղթերում անհրաժեշտ է նախապես սահմանել ընդունելիության չափորոշիչներն ամբողջ վերլուծական պարբերաշրջանի եւ դրա առանձին սերիաների համար:

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

2. Վերլուծական պարբերաշրջանի կիրառելիության չափորոշիչները

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

55. Անհրաժեշտ է սահմանել վերլուծական պարբերաշրջանի կիրառելիության հետեւյալ չափորոշիչները՝

ա) աստիճանավորման լուծույթների՝ փորձառապես հաշվարկված կոնցենտրացիաները պետք է գտնվեն նոմինալ արժեքներից ±15%-ի սահմաններում (բացառությամբ ՔՈՍՍ-երի, որոնց համար այդ արժեքները կարող են գտնվել ± 20%-ի սահմաններում): Այդ չափորոշչին պետք է համապատասխանի 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 վերլուծություն): Եթե շեղված արդյունքը վերաբերում է ՔՈՍՍ մակարդակով աստիճանավորման լուծույթին, ապա նման վերլուծական պարբերաշրջանի համար որպես ՔՈՍՍ ծառայելու է գծայնության ընդգրկույթից հաջորդ նվազագույն ընդունելի աստիճանավորման լուծույթը: Եթե առավելագույն կոնցենտրացիայով աստիճանավորման լուծույթի համար արդյունքը ընդունելի չէ, ապա նման վերլուծական պարբերաշրջանի համար որպես ՔՈՎՍ ծառայելու է գծայնության ընդգրկույթից հաջորդ առավելագույն ընդունելի աստիճանավորման լուծույթը: Վերահաշվարկված վերլուծական 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 ոչ պակաս, քան 50%-ը: Եթե այդ չափորոշիչները չեն պահպանվում, ապա վերլուծական 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 վերլուծական պարբերաշրջանը համարվում է ընդունելի, սակայն ըստ մեկ այլի՝ անընդունելի, 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-ն կամ ՔՈՎՍ-ն, դառնում է անընդունելի, ապա մեթոդիկայի վերլուծական 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 վերլուծական 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. Վերլուծական ընդգրկույթը (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 կա՛մ նեղացնել վերլուծական ընդգրկույթը եւ դրան ադապտացնել ՈՀ-ի համար նմուշների կոնցենտրացիաները, կա՛մ 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 վերլուծական ընդգրկույթը՝ վերանայելով ՈՀ-ի համար նմուշների առկա կոնցենտրացիաները, կամ էլ մինչ փորձարկվող նմուշների վերլուծության վերականգնումը ներառել

վերլուծական ընդգրկույթում լրացուցիչ կոնցենտրացիաներով ՈՀ-ի համար նմուշներ: Մինչեւ վերլուծական 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 անհրաժեշտ է հնարավորինս ընդլայնել վերլուծական 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 վերլուծական ընդգրկույթը փոփոխվում է, ապա արձագանքման գործառույթը հաշվարկելու եւ ճշտությունն ու ճշգրտությունը հաստատելու նպատակներով կենսավերլուծական մեթոդիկան ենթակա է կրկնակի (մասնակի) վալիդացման:

4. Փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծությունը

62. Մինչ նմուշների վերլուծությունն սկսելը՝ վալիդացման արձանագրությունում, վերլուծության պլանում կամ ՍԳԸ-ում անհրաժեշտ է որոշել փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծության հնարավոր պատճառները եւ վերլուծական հաշվետվության մեջ ընդգրկման ենթակա արժեքների ընտրության չափորոշիչները: Հետազոտության հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է հիմնավորել այն 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 վերլուծական պարբերաշրջանի խոտանում.

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

գ) նմուշները ներմուծելիս սխալներ կամ վերլուծական սարքավորման անսարքինություն.

դ) պարբերաշրջանների առկայություն, որոնցում՝

ստորին մակարդակով աստիճանավորման նմուշը հանվել է աստիճանավորման կորից.

հաշվարկված 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 հայտնաբերում.

զ) քրոմատագրման եղանակով վերլուծության պիտանիությունն ստուգելիս կիրառելիության չափորոշիչներին անհամապատասխանություն:

64. Փորձարկվող նմուշների կրկնակի վերլուծությունը դեղակինետիկ պատճառներով կենսահամարժեքության հետազոտություններում, որպես կանոն, համարվում է անընդունելի, քանի որ այն կարող է ազդել հետազոտության արդյունքների վրա եւ խեղաթյուրել դրանք: Այդ դեպքում կրկնակի վերլուծությունը կարելի է դիտարկել որպես լաբորատոր քննության 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 դեղակինետիկ 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 են 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: Ամբողջ վերլուծական պարբերաշրջանի՝ կա՛մ աստիճանավորման լուծույթների առանձին նմուշների, կա՛մ աստիճանավորման ժամանակ տարրական խոտանի պատճառով ՈՀ-ի համար նմուշների, կա՛մ առանց որեւէ սահմանված վերլուծական պատճառի 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 կրկնակի նմուշապատրաստում 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. ՍԳԸ-ում անհրաժեշտ է նկարագրել ինտեգրումը եւ քրոմատագրիչների կրկնակի ինտեգրումը: Վերլուծական հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է բացատրել տվյալ ՍԳԸ-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 փորձարկված նմուշների կրկնակի վերլուծությունը

69. Աստիճանավորման լուծույթների եւ ՈՀ-ի համար նմուշների կիրառումը վալիդացման ժամանակ ոչ միշտ են ընդօրինակում իրական փորձարկվող նմուշները: Նմուշապատրաստման 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 փորձարկված 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 վերլուծական մեթոդի (մեթոդիկայի) եւ վերլուծվող նյութի բնույթի վրա: Այնուհանդերձ, պետք է առաջնորդվել հետեւյալ կանոնով՝ եթե նմուշների թիվը չի գերազանցում 1 000-ը, ապա կրկնակի վերլուծության ենթակա է փորձարկվող նմուշների 10%-ը, իսկ եթե այն գերազանցում է 1 000-ը՝ փորձարկվող նմուշների ընդհանուր թվի 5%-ը: Անհրաժեշտ է կիրառել C_{max}-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՝

$$\text{Հարաբերական սխալանք} = \frac{(\text{կրկնակի արժեք} - \text{սկզբնական արժեք})}{\text{միջին արժեք}} \times 100\%$$

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 թունակինետիկ 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 անցկացվող 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 է:

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

V. Պոլիմերկապակցող մեթոդները (լիգանդը կապելու մեթոդները)

1. Ստանդարտ նմուշները

74. Մակրոմոլեկուլները հետերոգեն են, այդ իսկ պատճառով դրանց ակտիվությունն ու իմունառեակտիվությունը կարող են տատանվել: Ստանդարտ նյութը պետք է լինի լավ նկարագրված եւ փաստաթղթավորված (օրինակ՝ պետք է ունենա վերլուծության սերտիֆիկատ եւ ստանդարտ նյութի ծագումը հաստատող փաստաթղթեր): Մատչելիներից անհրաժեշտ է կիրառել առավել մաքուր ստանդարտ նմուշը: 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 կիրառելուց առաջ փոփոխելիս անհրաժեշտ է անցկացնել դրա վերլուծական բնութագրերի նկարագրությունը եւ գնահատել դրա կենսավերլուծական պիտանիությունը՝ համոզվելու համար, որ չեն խախտվել մեթոդի (մեթոդիկայի) ֆունկցիոնալ հատկանիշները:

2. Մեթոդիկայի վալիդացումը

75. Մակրոմոլեկուլների հիման վրա դեղապատրաստուկների դեղակինետիկան ուսումնասիրելիս առավել հաճախ կիրառվում են լիգանդը կապելու վրա հիմնված մեթոդները (ԼԿՄ) կամ իմունաքիմիական 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՝ նմուշապատրաստման (արտազատման) գործընթացը դժվարին է, այդ իսկ պատճառով վերլուծությունը, որպես կանոն, կատարում են առանց վերլուծվող նյութի նախնական անջատման: Բացի այդ, այդ

մեթոդիկաները թույլ չեն տալիս անմիջականորեն որոշել իրենց իսկ մակրոմոլեկուլների կոնցենտրացիան, այլ անուղղակիորեն չափում են մակրոմոլեկուլների՝ մեթոդում (մեթոդիկայում) կիրառվող ռեակտիվների հետ կապելու ռեակցիայի արդյունքը:

Լրիվ վալիդացումը

Սպեցիֆիկությունը

76. Ռեակտիվների հետ կապելու սպեցիֆիկության տակ հասկացվում է ռեակտիվների՝ բացառապես ուսումնասիրվող վերլուծվող նյութի հետ կապվելու կարողությունը: Սպեցիֆիկությունը կապված է խաչաձեւ ռեակտիվության հասկացության 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 եւ 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 որոշվող կոնցենտրացիաների թե՛ ՔՈՍՍ-ի եւ թե՛ վերին սահմանի

մակարդակներում դիտարկվող մակրոմոլեկուլի վերլուծության ժամանակ մեթոդիկայի ճշտությունը որոշելու միջոցով: ՈՀ-ի համար նմուշների համար մեթոդիկայի ընդունելիության չափորոշիչները պետք է գտնվեն նոմինալ արժեքներից ±25%-ի սահմաններում:

Ընտրողականությունը

77. Լիգանդը կապելու մեթոդիկայի ընտրողականության տակ հասկացվում է կենսաբանական նմուշում ոչ մոտ միացությունների առկայությամբ դիտարկվող վերլուծվող նյութը որոշելու կարողությունը: Հաշվի առնելով մակրոմոլեկուլներին բնորոշ հատկությունները՝ դրանց արտազատում, որպես կանոն, չեն կատարում: Այդ կապակցությամբ, կենսաբանական նմուշում պարունակվող ոչ մոտ միացությունները (օրինակ՝ մակրոմոլեկուլների դեգրադացում իրականացնող ֆերմենտները, հետերոֆիլ հակամարմինները կամ ռեումատոիդ գործոնը) կարող են ազդեցություն գործել տվյալ վերլուծության ժամանակ քանակական որոշման արդյունքի վրա: Ընտրողականությունը փորձարկվում է ՔՈՍՍ-ի մակարդակի կամ դրան մոտ կենսաբանական նմուշների ոչ պակաս, քան 10 աղբյուր զումարելու միջոցով: Նման աղբյուրները պետք է ներառեն հիպերլիպիդեմիկ եւ հեմոլիզիրացված նմուշներ: Հետազոտության մեջ անհրաժեշտ է ընդգրկել համապատասխան հիվանդությամբ տառապող պացիենտների պոպուլյացիայից վերցված կենսաբանական նմուշների աղբյուրներ: Ընտրողականությունն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ՔՈՍՍ-ի կամ դրան մոտ մակարդակի վրա: Ընտրողականությունը 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 սահմաններում (± 25%՝ ՔՈՍՍ-ի դեպքում):

Փոխանցման էֆեկտը

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՝ իմունաաֆինային սորբենտների՝ կիրառելով ածխով կլանումը (սորբումը)) 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 ուսումնասիրվող վերլուծվող նյութը որոշելու այլ ռազմավարություն: 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 նոսրացումը

80. Քանի որ կենսաբանական նմուշները կարող են տալ բարձր ֆոնային ազդանշան, կարող է պահանջվել որոշել նվազագույն անհրաժեշտ նոսրացումը: Նվազագույն անհրաժեշտ նոսրացման տակ հասկացվում է այն նվազագույն նոսրացումը, մինչեւ որը պետք է նոսրացնել բուֆերային լուծույթում նմուշը՝

«վերլուծական ազդանշան - ֆոնային ազդանշան» հարաբերակցության նվազեցման միջոցով վերլուծական պարբերաշրջանի ճշտությունն ու ճշգրտությունն օպտիմիզացնելու համար: Նվազագույն անհրաժեշտ նոսրացումը որոշելու համար նմուշներն անհրաժեշտ է պատրաստել կենսաբանական նմուշի նույն տարատեսակում, ինչ փորձարկվող նմուշները:

Աստիճանավորման կորը

81. Աստիճանավորման կոր կառուցելիս անուղղակիորեն չափվող ազդանշանի կախվածությունը կոնցենտրացիայից, 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 վերլուծական ընդգրկույթի սահմաններում: Աստիճանավորման ստանդարտներից բացի կորի կառուցման համար կարելի է կիրառել վերլուծական 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%՝ որոշվող կոնցենտրացիաների ՔՈՍՍ-ի եւ վերին սահմանի համար): Խարսխային ստուգաճշտիչները (կալիբրատորները) չեն պահանջում ընդունելիության չափորոշիչների որոշում, քանի որ դրանք չեն մտնում վերլուծական 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 (որոշվող կոնցենտրացիաների ՔՈՍՍ-ի ակնկալվող մակարդակը, ՔՈՍՍ–ն երեք անգամից ոչ ավելի գերազանցող մակարդակը, միջին մակարդակը, վերին մակարդակը եւ ակնկալվող վերին սահմանը): 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 վերլուծական պարբերաշրջաններով: Պարբերաշրջանի ներսում եւ պարբերաշրջանների միջեւ ճշտության մասով կոնցենտրացիաների միջին արժեքները յուրաքանչյուր մակարդակի համար պետք է տեղավորվեն նոմինալ արժեքից ±20%-ի սահմաններում (±25%՝ որոշվող կոնցենտրացիաների ՔՈՍՍ-ի եւ վերին սահմանի համար): Ավելին, ընդհանուր սխալը (այսինքն՝ տոկոսներով արտահայտված հարաբերական սխալի բացարձակ արժեքի եւ տոկոսներով արտահայտված փոփոխման գործակցի գումարը) չպետք է գերազանցի 30%-ը (40%՝ որոշվող կոնցենտրացիաների ՔՈՍՍ-ի եւ վերին սահմանի համար):

Նմուշների նոսրացման գծայնությունը

83. Աստիճանավորման ստանդարտի կորի վերլուծական ընդգրկույթի նեղ լինելու պատճառով, օգտագործելով ՈՀ-ի համար նմուշները, անհրաժեշտ է հաստատել, որ վալիդացված վերլուծական 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 «սահելու 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 մետաբոլիտներից 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 C_{max}-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 գծայնորեն (ոչ զուգահեռ), ապա անհրաժեշտ է նախապես որոշել արդյունքները ներկայացնելու 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 «Կայունությունը» ենթաբաժնում նշված եղանակի միջոցով: Ինչպես արդեն նշվել է, կայունությունն ուսումնասիրելիս անհրաժեշտ է ապահովել կարճաժամկետ կայունություն սենյակային ջերմաստիճանում կամ նմուշապատրաստման ջերմաստիճանում եւ կայունություն «սառեցում-հալեցում» ռեժիմի ժամանակ: Բացի այդ, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել սառեցված վիճակում բնական կայունությունը յուրաքանչյուր ջերմաստիճանում, որում պահվելու են նմուշները:

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

Ռեակտիվները

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) վերլուծական գործառույթների ճշտությունը՝ համոզվելու համար, որ այն չի խախտվել ելակետային կամ նախորդ սերիայի կիրառումից հետո:

88. Ժամանակի մեջ մեթոդի (մեթոդիկայի) վերլուծական գործառույթի վրա ազդեցության բացակայությունն ապահովելու նպատակով անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել ինչպես երկրորդային ռեակտիվների (օրինակ՝ բուֆերային

լուծույթների, լուծիչների եւ pH արժեքների մոդիֆիկատորների), այնպես էլ առանցքային ռեակտիվների (ռեագենտների), ինչն առավել կարեւոր է, կայունության հաստատումը երաշխավորող պայմանները:

Կոմերցիոն հավաքակազմերը

89. Անհրաժեշտ է կրկնակի վալիդացնել կոմերցիոն հավաքակազմերը այն վերլուծական ընդգրկույթում ՔՈՍՍ-ի 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 վալիդացումը եւ խաչաձեւ վալիդացումը

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

Վերլուծական պարբերաշրջանը

91. Առավել հաճախ ԼԿՄ-ի դեպքում կիրառվում է միկրոփորձանմուշների համար պլանշետ: Վերլուծական 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 իրենց կոնցենտրացիաների նոմինալ արժեքից ±20%-ի սահմաններում (բացառությամբ որոշվող կոնցենտրացիաների ՔՈՍՍ-ի եւ վերին սահմանի, որոնք պետք է տեղավորվեն ±25% սահմաններում): Այդ չափորոշիչը պետք է կատարվի վերլուծված աստիճանավորման ստանդարտների առնվազն 75%-ի համար, որոնց նվազագույն քանակությունը վերլուծական ընդգրկույթը որոշելու համար պետք է լինի 6-ից ոչ պակաս: Տվյալ պահանջը չի տարածվում խարսխային կալիբրատորների 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 փորձարկված նմուշների կրկնակի վերլուծությունը

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. Հաշվետվությունը

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 հաշվետվությունը

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

Բոլոր առաջնային փաստաթղթերը պետք է փորձագետի պահանջով մատչելի լինեն դրանց նախնական ձեւաչափով:

Վալիդացման արձանագրությունից բոլոր շեղումներն անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել:

98. Վալիդացման մասին հաշվետվության բովանդակությանը ներկայացվող նվազագույն պահանջներն են՝

ա) վալիդացման սեղմագիրը.

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, նմուշապատրաստում, վերլուծություն).

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

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

զ) պարբերաշրջանի կիրառելիության չափորոշիչները.

է) վերլուծության արդյունքները՝

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

բոլոր ընդունելի վերլուծական պարբերաշրջանների աստիճանավորման արդյունքների թվարկմամբ աղյուսակ, ներառյալ՝ վերլուծական ընդգրկույթը, արձագանքման գործառույթը, փորձառապես հաշվարկված կոնցենտրացիաները եւ ճշտության արժեքները.

բոլոր ընդունելի վերլուծական 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 ընտրողականության, ՔՈՍՍ-ի, փոխանցման էֆեկտի, մատրիցի էֆեկտի (եթե կիրառելի է) եւ գծայնության մասին.

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

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

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

2. Կատարված հետազոտության մասին վերլուծական հաշվետվությունը

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 ՍԳԸ–ին հղումները: Հակառակ դեպքում ՍԳԸ-ի տվյալներն անհրաժեշտ է կցել հաշվետվությանը:

102. Բոլոր առաջնային փաստաթղթերը փորձագետի պահանջով պետք է իրենց նախնական ձեւաչափով լինեն մատչելի:

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

104. Կատարված հետազոտության մասին վերլուծական հաշվետվության բովանդակությանը ներկայացվող նվազագույն պահանջներն են՝

ա) ստանդարտ նմուշները (ծագումը, սերիայի համարը, վերլուծության սերտիֆիկատը, կայունությունը եւ պահման պայմանները).

բ) աստիճանավորման լուծույթները (ստանդարտները) եւ ՈՀ-ի համար նմուշները (պահման պայմանները).

գ) պարբերաշրջանի ընդունելիության չափորոշիչները (համառոտ նկարագրությունը, համապատասխան արձանագրությանը կամ ՍԳԸ-ին հղումը).

դ) քանակական որոշման նկարագրությունը (մանրամասն նկարագրությունը).

ե) նմուշների շարժման սխեման (ընդունման ամսաթվերը եւ պարունակությունը, ընդունելիս նմուշների վիճակը, պահման տեղն ու պայմանները (եթե կիրառելի է)).

զ) փորձարկվող նմուշների վերլուծության արդյունքները՝

վերլուծական պարբերաշրջանի կազմը՝

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

աղյուսակ՝ բոլոր ընդունելի վերլուծական պարբերաշրջանների աստիճանավորման արդյունքների թվարկմամբ.

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

խոտանված վերլուծական պարբերաշրջաններ (նույնականացման տվյալները, վերլուծության ամսաթիվը, խոտանի պատճառները).

է) մեթոդիկայից եւ (կամ) ՍԳԸ-ից շեղումը (շեղումների նկարագրությունը, հետազոտության արդյունքների վրա ազդեցությունը, լրացուցիչ տվյալները).

ը) կրկնակի վերլուծությունը՝ բացառությամբ կրկնակի վերլուծության այնպիսի վերլուծական պատճառների, ինչպես օրինակ՝ խոտանված պարբերաշրջանը (նմուշների նույնականացման աղյուսակը, կրկնակի վերլուծության պատճառները, նախնական արժեքները եւ կրկնակի վերլուծության արդյունքում ստացված արժեքները):

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 վերլուծական 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: Պահանջով 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 լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստի անցկացման մասին վերլուծական հաշվետվության բովանդակությանը ներկայացվող

I. Կենսահամարժեքության հետազոտության կատարման
մասին հաշվետվությունը

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

դեղաչափման նշմամբ), ինչպես նաեւ համեմատվող դեղապատրաստուկների ընդունման պայմանները (օրինակ՝ անոթի կամ սննդի ընդունման ֆոնի վրա).

հետազոտության նույնականացման ծածկագիրը.

կենսահամարժեքության հետազոտությունն անցկացնելու համար պատասխանատու հետազոտական կենտրոնի եւ (կամ) պայմանագրային հետազոտական կազմակերպության անվանումը (փաստացի հասցեի նշմամբ).

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

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

հովանավորի ներկայացուցչի վերաբերյալ տեղեկություններ (այդ թվում՝ կոնտակտային տվյալները).

հաշվետվության ստորագրման ամսաթիվը (առկայության դեպքում անհրաժեշտ է նշել նաեւ տվյալ հետազոտության շրջանակներում բոլոր 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, որում բերվում են՝

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

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

հետազոտության կլինիկական եւ կենսավերլուծական մասի համար պատասխանատու անձանց՝ ըստ հիմնական աշխատանքի վայրի պաշտոնը, ստորագրությունները (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 վայրերը՝ հետազոտության կլինիկական, վերլուծական եւ վիճակագրական մասն անցկացրած կազմակերպությունների անվանումը, հասցեները եւ հեռախոսահամարները.

կլինիկաախտորոշիչ լաբորատորիայի անվանումը եւ հասցեն.

հետազոտության կլինիկական, կենսավերլուծական եւ վիճակագրական մասերի անցկացման (սկզբի եւ ավարտի) ամսաթվերը.

հետազոտության նպատակը.

հետազոտության դիզայնը (մաքրման ժամանակահատվածներն սկզբի եւ ավարտի 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) տեղեկատվություն համեմատվող դեղապատրաստուկների վերաբերյալ՝

հետազոտվող դեղապատրաստուկի բնութագիրը՝ առեւտրային անվանումը (եթե կիրառելի է), միջազգային չարտոնագրված անվանումը, դեղաձեւը, դեղաչափը, 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.

ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի բնութագիրը՝ առեւտրային անվանումը, միջազգային չարտոնագրված անվանումը, դեղաձեւը, դեղաչափը, սերիայի համարը, արտադրման ամսաթիվը, պիտանիության ժամկետի ավարտի ամսաթիվը, թողարկման որակի հսկողություն իրականացնող արտադրողը կամ կազմակերպությունը (արտադրող երկրի նշմամբ).

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

գ) դեղապատրաստուկների կիրառման եղանակը՝ դեղաչափը, ընդունման ռեժիմը, ընդունման համար հեղուկի ծավալը, հետազոտության ժամանակահատվածների միջեւ մաքրման ժամանակահատվածը.

դ) դեղապատրաստուկների ընդունման ժամանակահատվածներ՝ յուրաքանչյուր ժամանակահատվածի սկզբի եւ ավարտի ամսաթվերն ու ժամերը.

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

զ) կենսավերլուծական մեթոդիկայի նկարագրություն՝

վերլուծությունների (անալիզների) կատարման մեթոդիկայի համառոտ նկարագրությունը.

կենսաբանական նյութի տարատեսակը.

քանակական որոշման ստորին սահմանը.

գծային ընդգրկույթը.

արդյունքների քանակական գնահատման համար պարամետրերը.

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

ը) տեղեկատվություն վիճակագրական վերլուծության վերաբերյալ՝

դեղակինետիկ ցուցանիշների վերլուծությունը.

կենսահամարժեքության չափորոշիչները.

անվտանգությունը.

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

ժ) տեղեկատվություն քննարկման եւ եզրահանգումների վերաբերյալ.

4) հաշվետվության բովանդակությունը (էջերի միջանցիկ համարակալմամբ).

5) հապավումների եւ կիրառվող հասկացությունների ցանկը.

6) հետազոտության անցկացման էթիկական ասպեկտների պահպանման վերաբերյալ տեղեկատվություն՝

էթիկայի հարցերով անկախ կոմիտեի կազմը.

թույլատրման փաստաթղթերը (տեղեկատվություն էթիկայի հարցերով անկախ կոմիտեի նիստի արձանագրությունից).

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

8) հետազոտության կլինիկական մասի նկարագրությունը՝

ա) տիտղոսաթերթը, որում բերվում է՝

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

հետազոտության կլինիկական փուլն սկսելու եւ ավարտելու ամսաթվերը.

բ) հետազոտության նպատակը.

գ) ներածությունը (տեղեկատվություն դեղապատրաստուկի վերաբերյալ՝ նկարագրությունը, քիմիական (կառուցվածքային) բանաձեւը, դեղակինետիկ եւ դեղադինամիկ տվյալները).

դ) հետազոտության դիզայնը.

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) տեղեկատվություն դեղապատրաստուկների եւ դրանց ընդունման վերաբերյալ՝

հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների նկարագրությունը՝ առեւտրային անվանումը (եթե կիրառելի է), միջազգային չարտոնագրված անվանումը, դեղաչափը, դեղաձեւը, սերիայի համարը, արտադրման ամսաթիվը, պիտանիության ժամկետը լրանալու ամսաթիվը, արտադրողի անվանումը եւ հասցեն, սուբյեկտների կողմից ընդունվող դեղաչափն 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 ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի բաղադրությունը.

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

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

հետազոտության ընթացքում հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների հաշվառում.

է) տեղեկատվություն 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.

մաքրման ժամանակահատված.

հետազոտության 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 դեղակինետիկ 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) կենսավերլուծական հաշվետվություն եւ կենսավերլուծական 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 սկսելու եւ ավարտելու ամսաթվերը).

ներմուծում (տեղեկություններ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ՝ նկարագրությունը, քիմիական (կառուցվածքային) բանաձեւը, դեղակինետիկան, դեղադինամիկան).

հետազոտության վիճակագրական մասի նպատակը եւ խնդիրները (համառոտ).

դեղակինետիկ վերլուծության նկարագրությունը, կիրառվող վիճակագրական ծրագրերի նույնականացումը.

դեղակինետիկ կորի կառուցումը.

դեղակինետիկ հավասարումը եւ դրա վերլուծությունը, հաշվարկման կիրառվող ծրագրերը.

բազային դեղակինետիկ պարամետրերի որոշումը ($AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} եւ t_{max}) եւ դրանք հաշվարկելու մեթոդաբանությունը.

կենսահամարժեքության վարկածի ստուգումը.

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

կենսահամարժեքության գնահատման արդյունքները եւ դրանց մեկնաբանումը ռեֆերենտ եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկների համար՝ հաշվարկելով C_{max}-ը, t_{max}-ը, $t_{½}$-ը, $AUC_{(0-t)}$-ն, $AUC_{(0-\infty)}$-ը (աղյուսակի տեսքով).

դեղապատրաստուկի համարժեքության ցուցանիշների վիճակագրական վերլուծությունը, կիրառվող վիճակագրական ծրագրերի նույնականացումը.

C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ կենսամատչելիության ցուցանիշների եւ f", f', f հետազոտվող դեղապատրաստուկի կենսահամարժեքության ցուցանիշների դիսպերսիոն վերլուծության արդյունքներ պարունակող աղյուսակները: Ինչպես նաեւ առանձին դեղաձեւերի համար համարժեքության լրացուցիչ պարամետրերը.

հետազոտության հզորության վերլուծություն (ներկայացնելով աղյուսակի տեսքով C_{max} եւ $AUC_{(0-t)}$ տվյալներով արդյունքները).

եզրակացություններ եւ եզրահանգում.

գրականության ցանկը.

ժե) հավելվածներ՝

անհատական եւ միջին դեղակինետիկ պրոֆիլներ, ինչպես նաեւ չվերափոխված կոորդինատներում հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների գումարային պրոֆիլները.

անհատական եւ միջին դեղակինետիկ պրոֆիլներ, ինչպես նաեւ լոգարիթմական կոորդինատներում ռեֆերենտ եւ հետազոտվող դեղապատրաստուկների գումարային պրոֆիլներ.

կոնցենտրացիաների անհատական եւ միջին արժեքների, դեղակինետիկ պարամետրերի եւ հետազոտվող ու ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների դեղակինետիկայի ցուցանիշների դիսպերսիոն վերլուծության աղյուսակներ:

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

II. Լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստի անցկացման մասին վերլուծական հաշվետվությունը

4. Լուծելիության համեմատական կինետիկայի թեստի անցկացման մասին վերլուծական հաշվետվությունը (այսուհետ համապատասխանաբար՝ ԼՀԿԹ, հաշվետվություն) ներառվում է դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի «Դեղագործական մշակումը» 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) տեղեկատվություն նյութերի եւ սարքավորման վերաբերյալ.

6) տեղեկատվություն համեմատվող դեղապատրաստուկների վերաբերյալ՝

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

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

7) տեղեկատվություն վերլուծական ստանդարտ նմուշի վերաբերյալ, որում նշվում են անվանումը, արտադրողը, քանակական պարունակությունը, սերիայի համարը, պիտանիության ժամկետը (կրկնակի փորձարկման).

8) տեղեկատվություն ռեակտիվների եւ նյութերի վերաբերյալ.

9) տեղեկատվություն հիմնական եւ օժանդակ սարքավորումների 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) տեղեկատվություն 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: Քրոմատագրման մեթոդների կիրառման դեպքում բերվում են քրոմատագրման վերլուծության պայմանները (շարժական ֆազը, սյունակի տեսակը (նախասյունակներ), հոսքի արագությունը, սյունակի ջերմաստիճանը, ավտոսամպլերի ջերմաստիճանը, ներմուծվող փորձանմուշի ծավալը), դետեկտորը, հայտնաբերման պարամետրերը, աստիճանավորման կորի գծային ընդգրկույթը, քանակական որոշման ստորին սահմանը, կիրառվող աստիճանավորման նմուշները (թիվը եւ կոնցենտրացիան), որակի հսկողության նմուշները (թիվը եւ կոնցենտրացիան), կառուցման եղանակը եւ աստիճանավորման կախվածության տեսակը.

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, վերլուծական սերիաների (պարբերաշրջանների) նույնականացումը, հետազոտվող նմուշների, աստիճանավորման նմուշների եւ վերլուծական սերիաներում

(պարբերաշրջաններում) որակի հսկողության նմուշների ռանդոմիզացումը, վերլուծական սերիաների (պարբերաշրջանների) կիրառելիության չափորոշիչները, արդյունքներ ներառող աղյուսակները).

14) արդյունքների մշակման եւ ծրագրային միջոցների նույնականացման արդյունքները.

15) կիրառվող վերլուծական մեթոդիկայի վալիդացման համառոտ նկարագրությունը.

16) ԼՀԿԹ–ի անցկացման արդյունքները՝

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

ռեֆերենտ 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 վերլուծական մեթոդիկայի մշակման համար օգտագործված գրականությունը.

19) հավելվածներ՝

ԼՀԿԹ–ի անցկացման ծրագիր (արձանագրություն).

ներկայացուցչական քրոմատագրեր (կամ այլ նախնական տվյալներ)՝ կատարված վերլուծությունների թվի 20%-ից ոչ պակաս քանակությամբ.

հետազոտվող եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների վերլուծության սերտիֆիկատներ.

20) ԼՀԿԹ անցկացնելիս վերլուծական մեթոդիկայի վալիդացման մասին հաշվետվություն (հնարավոր է խաչաձեւ հղում գրանցման դոսյեի մյուս բաժիններին 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 սկսելու եւ ավարտելու 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 (ամսաթվերի նշմամբ) 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 ֆազը, սյունակի տեսակը (նախասյունակներ), հոսքի արագությունը, սյունակի ջերմաստիճանը, ավտոսամպլերի ջերմաստիճանը, ներմուծվող փորձանմուշի ծավալը, դետեկտորը, հայտնաբերման պարամետրերը, աստիճանավորման կորի գծային ընդգրկույթը,

քանակական որոշման ստորին սահմանը, կիրառվող աստիճանավորման նմուշները (թիվը եւ կոնցենտրացիան), որակի հսկողության նմուշները (թիվը եւ կոնցենտրացիան), կառուցման եղանակը եւ աստիճանավորման կախվածության տեսակը.

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

ը) աստիճանավորման կորը (կորի հավասարումը, կոռելյացիայի գործակիցը, գծային ընդգրկույթը, ընդունելիության չափորոշիչները, արդյունքները (աղյուսակների տեսքով՝ քրոմատագրեր կամ այլ նախնական տվյալներ՝ նպատակահարմար լինելու դեպքում, կատարված վերլուծական սերիաների (պարբերաշրջանների) նույնականացում, ընդունելիության չափորոշիչներին համապատասխանություն)).

թ) ճշտությունը եւ կրկնելիությունը մեկ օրվա ընթացքում, վերլուծական սերիան (պարբերաշրջանը), ընդունելիության չափորոշիչները, արդյունքներն աղյուսակների տեսքով, ընդունելիության չափորոշիչներին համապատասխանությունը.

ժ) ճշտությունը եւ ճշգրտությունը տարբեր օրերին, վերլուծական սերիաները (պարբերաշրջանները), ընդունելիության չափորոշիչները, արդյունքներն աղյուսակների տեսքով, ընդունելիության չափորոշիչներին համապատասխանությունը.

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

ժբ) նմուշների (լուծույթների) կայունությունը՝

ելակետային եւ աշխատանքային լուծույթների պահման կայունությունը (պիտանելիության չափորոշիչները, արդյունքներն 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 գրականությունը.

ժզ) հավելված (ռեպրեզենտատիվ 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

ՊԱՅՄԱՆԱԳԱՆ ՆՇԱՆՆԵՐԸ

դեղակինետիկ պարամետրերի

$Ae_{(0-t)}$	ընդունման պահից մինչեւ t ժամանակը հավաքված մեզի մեջ անփոփոխ ազդող նյութի ընդհանուր պարունակությունը
$AUC_{(0-72\ ժ)}$	դեղապատրաստուկի ընդունման պահից մինչեւ 72 ժ «պլազմային կոնցենտրացիա - ժամանակ» կորի տակ ընկած մակերեսը
$AUC_{(0-\infty)}$	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
$AUC_{(0-\tau)}$	դոզավորման միջակայքում կորի տակ ընկած հավասարակշիռ մակերեսը
$AUC_{(extr)}$	բանաձեւով որոշվող՝ կորի տակ ընկած մնացորդային (արտարկվող) մակերեսը $\frac{AUC_{(0-\infty)}-AUC_{(0-t)}}{AUC_{(0-\infty)}}$
C_{max}	առավելագույն պլազմային կոնցենտրացիան
$C_{max,ss}$	հավասարակշռային առավելագույն պլազմային կոնցենտրացիան
k_{el}	տերմինալային էլիմինացիայի արագության հաստատունը

R_{max}	մեզի հետ դուրսբերման առավելագույն արագությունը
$t_{½}$	պլազմայից կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը
t_{max}	M_{ay}-ին հասնելու ժամանակը
$t_{max,ss}$	$C_{max,ss}$-ին հասնելու ժամանակը