








Н.Д. Дахма<sup>1</sup> ✉ ,  
Е.Т. Жиликова<sup>1</sup> ,  
Д.А. Фадеева<sup>1</sup> ,  
М.Д. Дахма<sup>2</sup> ,  
Р. Альрухаие<sup>3,4</sup> ,  
К.А. Никитин<sup>1</sup>

## Процедура биовейвер на основе биофармацевтической классификационной системы: регуляторные основания и границы научной интерпретации (обзор)

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

<sup>4</sup> Дамасский университет, Дамаск, 30621, Сирия

✉ Дахма Нермин Джозеф; [narmeendahma@gmail.com](mailto:narmeendahma@gmail.com)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Процедура биовейвер на основе биофармацевтической классификационной системы (БКС) широко применяется в регуляторной практике при оценке биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов (ВЛП). Применение процедуры биовейвер направлено на сокращение объема исследований *in vivo* при сохранении требований к качеству, безопасности и эффективности ВЛП. В последние годы в научной литературе активно обсуждаются дополнительные аналитические и модельные инструменты, используемые при оценке биоэквивалентности. Это требует четкого разграничения между регуляторными требованиями и исследовательскими подходами, включая корреляции *in vitro* / *in vivo* (IVIVC), физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (PBPK), а также использование алгоритмов искусственного интеллекта.

**ЦЕЛЬ.** Сравнительный анализ современных нормативных подходов к применению процедуры биовейвер на основе биофармацевтической классификационной системы, а также систематизация действующих требований, применяемых при оценке биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Во всех рассматриваемых регуляторных системах применение процедуры биовейвер нормативно ограничено активными фармацевтическими ингредиентами классов I и III БКС при строгом соблюдении критериев растворимости и сопоставимости профилей растворения. Деление класса II на подклассы IIa и IIb не закреплено ни в одном из официальных регуляторных документов и используется исключительно в научной литературе в исследовательском контексте. Установлено, что такие модели, как IVIVC, PBPK и технологии искусственного интеллекта, рассматриваются регулирующими органами как вспомогательные научные инструменты и не имеют самостоятельного статуса доказательной базы для отказа от исследований *in vivo*.

**ВЫВОДЫ.** Результаты обзора подтверждают отсутствие принципиальных регуляторных расхождений между подходами к применению процедуры биовейвер. Выявленные в литературе предложения по расширению ее применения







относятся к научной дискуссии и не отражают действующую регуляторную практику. Работа формирует методологически корректную основу для интерпретации регуляторных требований и дальнейших исследований в области биофармацевтической оценки ВЛП.

**Ключевые слова:** биовейвер; биофармацевтическая классификационная система; БКС; воспроизведенные лекарственные препараты; биоэквивалентность; растворимость; корреляция *in vitro* / *in vivo*; IVIVC; регуляторная гармонизация; искусственный интеллект

**Для цитирования:** Дахма Н.Д., Жилиякова Е.Т., Фадеева Д.А., Дахма М.Д., Альрухаие Р., Никитин К.А. Процедура биовейвер на основе биофармацевтической классификационной системы: регуляторные основания и границы научной интерпретации (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(2):179–189. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-179-189>

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки со стороны коммерческих или государственных структур.

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nermin Joseph Dahma<sup>1</sup>    
Elena T. Zhilyakova<sup>1</sup>   
Dariya A. Fadeeva<sup>1</sup>   
Michel Joseph Dahma<sup>2</sup>   
Ranim Alrouhayyah<sup>3,4</sup>   
Konstantin A. Nikitin

## Biowaiver Based on the Biopharmaceutical Classification System: Regulatory Basis and Limits of Scientific Interpretation (Review)

<sup>1</sup> Belgorod State National Research University,  
85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN),  
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

<sup>4</sup> Damascus University,  
Damascus 30621, Syria

✉ Nermin Joseph Dahma; [narmeendahma@gmail.com](mailto:narmeendahma@gmail.com)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Biowaiver procedure based on the biopharmaceutics classification system (BCS) is widely used in regulatory practice when assessing the bioequivalence of generic medicinal products (GMPs). The use of the biowaiver is aimed at reducing the rate of *in vivo* studies while maintaining the requirements for GMP quality, safety, and efficacy. Over the recent years, additional analytical and modeling tools used in bioequivalence assessment have been actively discussed in the scientific literature. This requires a clear distinction between regulatory requirements and research approaches, including *in vitro* / *in vivo* correlations (IVIVC), physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling, and artificial intelligence (AI) algorithms. **AIM.** This study aimed to compare the existing regulatory approaches to the application of the BCS-based biowaiver procedure, with an emphasis on current requirements used to assess GMP bioequivalence.

**DISCUSSION.** In all considered regulatory systems, the use of the biowaiver procedure is limited to active pharmaceutical ingredients (APIs), BCS classes I and III, with strict adherence to solubility criteria and comparability of dissolution profiles. The division of Class II into subclasses IIa and IIb is not stipulated in any official guidelines and is used exclusively in the scientific literature for the research purposes. It has been established that IVIVC, PBPK models, and AI technologies are considered by regulatory authorities as supporting scientific tools and do not have independent status as an evidence base used to renounce the use of *in vivo* studies.

**CONCLUSIONS.** The findings confirm the lack of fundamental regulatory differences between approaches to the biowaiver application. Proposals for expanding

biowaiver practice identified in the references relate to scientific controversy without reflecting current regulatory practice. The work forms a methodologically correct basis for the interpretation of regulatory requirements and further research in the area of biopharmaceutical GMPs evaluation.

**Keywords:** biowaiver; biopharmaceutical classification system; BCS; generic medicinal products; bioequivalence; solubility; *in vitro* / *in vivo* correlation; IVIVC; regulatory harmonization; artificial intelligence; AI

**For citation:** Dahma N.J., Zhilyakova E.T., Fadeeva D.A., Dahma M.J., Alrouhayyah R., Nikitin K.A. Biowaiver based on the biopharmaceutical classification system: Regulatory basis and limits of scientific interpretation (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(2):179–189. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-179-189>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых регуляторных вариантов применения процедуры биовейвер является биовейвер на основе биофармацевтической классификационной системы (БКС). БКС – научный подход, основанный на характеристиках растворимости и кишечной проницаемости активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). В соответствии с БКС действующие вещества подразделяются на четыре класса (I–IV) в зависимости от сочетания степени растворимости (высокой или низкой) и проницаемости. Процедура биовейвер рассматривается в регуляторной практике как установленный механизм оценки биоэквивалентности, направленный на возможность сокращения объема исследований *in vivo* при соблюдении строго определенных условий и наличии предсказуемых биофармацевтических характеристик лекарственного препарата. Применение подходов, основанных на БКС, осуществляется национальными и региональными регуляторными органами в рамках действующих нормативных правовых актов.

Международные организации и экспертные структуры в области лекарственного регулирования разрабатывают методические и рекомендательные документы, которые используются государствами и регуляторными органами при формировании и гармонизации национальных и региональных нормативных требований; при этом указанные организации не наделены собственными регуляторными полномочиями [1–5]. В соответствии с положениями нормативных и методических документов международных и региональных регуляторных органов (включая Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA),

Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) и органы Евразийского экономического союза (ЕАЭС)) процедура биовейвер допускается исключительно для пероральных лекарственных форм немедленного высвобождения при одновременном выполнении двух обязательных условий. Первое условие заключается в том, что АФИ должны относиться к классу I или III БКС, то есть характеризоваться высокой растворимостью в физиологически релевантном диапазоне значений pH. Второе условие предполагает подтвержденную сопоставимость профилей растворения тестируемого и референтного лекарственного препарата в установленных средах растворения, как правило, при значении коэффициента подобия  $f_2$  не менее 50. Использование альтернативной логической конструкции («А» или «В») при оценке применимости процедуры биовейвер не соответствует действующим регуляторным требованиям, поскольку отказ от исследований *in vivo* возможен только при одновременном выполнении обоих условий [6–9].

Действующие нормативные и методические документы международных и региональных регуляторных органов не предусматривают применение процедуры биовейвер для АФИ, относящихся к классам II и IV БКС. Отдельные научные публикации, в которых рассматривается потенциальная применимость процедуры биовейвер для отдельных подклассов веществ класса II (например, IIa), отражают исследовательские и теоретические подходы и не используются в рамках официальной регуляторной оценки при рассмотрении материалов, представляемых для целей государственной регистрации лекарственных препаратов.

В ЕАЭС применение процедуры биовейвер регламентировано нормативными правовыми актами Евразийской экономической комиссии (ЕЭК).

В соответствии с действующими правилами процедура биовейвер допускается только для лекарственных форм немедленного высвобождения и только при использовании активных веществ классов I или III БКС при исключении препаратов с узким терапевтическим индексом. Таким образом, регуляторный подход ЕАЭС в целом согласуется с практикой FDA, ЕМА, ВОЗ и при этом реализуется в рамках собственных нормативных требований ЕАЭС.

Современные научные методы, включая корреляции *in vitro* / *in vivo* (IVIVC), физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (Physiologically based pharmacokinetic modelling, PBPK), а также алгоритмы анализа данных, в том числе с применением программ на основе искусственного интеллекта, используются в качестве вспомогательных аналитических инструментов на этапах разработки лекарственных препаратов и интерпретации экспериментальных данных. Указанные методы в настоящее время не рассматриваются регуляторными органами в качестве самостоятельного основания, достаточного для отказа от проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*<sup>1</sup> [10–12].

Цель работы – сравнительный анализ современных нормативных подходов к применению процедуры биовейвер на основе биофармацевтической классификационной системы, а также систематизация действующих требований, применяемых при оценке биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

Задачей исследования явился сопоставительный анализ международных, региональных и национальных регуляторных подходов к применению процедуры биовейвер на основе БКС в ключевых юрисдикциях (FDA, ЕМА, ВОЗ, ЕАЭС). В отличие от ранее опубликованных сводных материалов, включая сравнительные обзоры отдельных юрисдикций, в данной статье сопоставление выполнено по единому набору критериев (класс БКС, требования к лекарственной форме, ограничения для препаратов с узким терапевтическим индексом, параметры испытаний *in vitro* и условия их интерпретации), что позволяет систематизировать и уточнить особенности формулировок в современных регуляторных документах и возможности практического применения данных требований.

Материалами исследования послужили официальные нормативные и методические документы

FDA, ЕМА, рекомендации ВОЗ, а также нормативные правовые акты ЕАЭС, регулирующие проведение исследований биоэквивалентности. Дополнительно использованы рецензируемые научные публикации, индексированные в библиографических базах данных (Scopus, PubMed, eLIBRARY.RU). Методология исследования включала сравнительный и контент-анализ регуляторных требований, систематизацию критериев применимости процедуры биовейвер и аналитическое сопоставление международной и региональной практики.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Регуляторные основания и институциональные особенности применения процедуры биовейвер

Подходы, основанные на БКС, применяются в практике регулирования обращения лекарственных средств в качестве научно обоснованного инструмента оценки допустимости отказа от проведения исследований биоэквивалентности *in vivo* при регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов (ВЛП) [13–15]. Процедура биовейвер осуществляется в рамках действующих нормативных и методических документов национальных и наднациональных систем регулирования обращения лекарственных средств, включая FDA, ЕМА, рекомендации ВОЗ, а также органов ЕАЭС. В указанных юрисдикциях критерии применимости процедуры биовейвер основаны на сопоставимых принципах научной оценки и направлены на обеспечение качества, безопасности и терапевтической эквивалентности ВЛП.

Нормативные документы FDA и ЕМА устанавливают обязательные требования, используемые при проведении экспертизы регистрационных материалов, тогда как документы ВОЗ носят рекомендательный характер и предназначены для методической поддержки национальных систем лекарственного регулирования [16–20]. В ЕАЭС применение процедуры биовейвер регламентировано правовыми актами ЕЭК и реализуется уполномоченными национальными органами государств-членов в рамках единой нормативной базы ЕАЭС. Таким образом, при институционально сопоставимой организации научной экспертизы различия касаются преимущественно формы нормативного закрепления и уровня детализации методических требований, не затрагивая базовые принципы применения процедуры биовейвер [21–27].

<sup>1</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 65 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

### Применение процедуры биоэвивер для активных фармацевтических ингредиентов различных классов БКС

Критерии допустимости применения процедуры биоэвивер в регуляторной практике в целом согласованы между основными регуляторными системами. FDA допускает применение процедуры биоэвивер исключительно для АФИ классов I и III БКС при соблюдении установленных требований к растворимости, профилям растворения и составу лекарственной формы<sup>2</sup>. ЕМА придерживается аналогичного нормативного подхода, разрешая применение процедуры биоэвивер для АФИ классов I и III БКС при выполнении критериев быстрой растворимости (не менее 85% за 30 мин в трех буферных средах), подтверждении сопоставимости профилей растворения с использованием коэффициента подобия  $f_2 \geq 50$ , а также при контроле состава вспомогательных веществ<sup>3</sup>. ВОЗ в своих рекомендациях также допускает применение процедуры биоэвивер для лекарственных препаратов классов I и III БКС при строгом соблюдении условий растворения и взаимозаменяемости<sup>4</sup>. В нормативных актах ЕАЭС применение процедуры биоэвивер регламентировано правилами проведения исследований биоэвиверности лекарственных препаратов<sup>5</sup>, где, аналогично FDA, ЕМА и ВОЗ, процедура биоэвивер допускается исключительно для АФИ классов I и III БКС. В указанных правилах отсутствуют отдельные положения или формализованные критерии, касающиеся подклассов класса II БКС, включая подкласс IIa. Следует подчеркнуть, что такое отсутствие не является особенностью регулирования ЕАЭС, поскольку аналогичные подклассы (IIa, IIb) не используются и в официальных нормативных документах FDA, ЕМА и ВОЗ [28–31].

### Применение процедуры биоэвивер для активных фармацевтических ингредиентов подкласса IIa БКС

АФИ, относимые в научной литературе к подклассу IIa БКС, представляют интерес с точки зрения фармацевтической разработки и теоретической оценки биоэвиверности. В отличие от обобщенного класса II БКС, характеризующегося низкой растворимостью в широком диапазоне значений pH, вещества, описываемые как подкласс IIa, демонстрируют pH-зависимую

растворимость с ее увеличением при физиологически релевантных значениях pH тонкого кишечника, что потенциально снижает роль растворения как лимитирующей стадии абсорбции. Следует подчеркнуть, что деление класса II БКС на подклассы IIa и IIb не используется в официальных нормативных и методических документах FDA, ЕМА, ВОЗ, а также в рамках нормативно-правового регулирования ЕАЭС. Указанное подразделение применяется исключительно в научной литературе в исследовательских целях для более детального описания pH-зависимых механизмов растворения и абсорбции лекарственных веществ и не имеет нормативного статуса. В ряде экспериментальных и обзорных работ описаны примеры фармакокинетического моделирования, в которых показатели площади под кривой «концентрация–время» (AUC) и при максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) прогнозировались на основании данных растворимости и абсорбции таких веществ, как кетопрофен, ибупрофен, напроксен, рифампицин и карбамазепин, с последующим сопоставлением с клиническими фармакокинетическими данными *in vivo*. Указанные исследования направлены на развитие методов прогнозирования и углубление понимания механизмов абсорбции и не рассматриваются регуляторными органами как основание для отказа от проведения исследований биоэвиверности *in vivo*.

В отдельных аналитических и методических документах ВОЗ, посвященных вопросам взаимозаменяемости и оценки биоэвиверности ВЛП, рассматриваются научные предпосылки оценки веществ класса II БКС на основе данных растворения *in vitro*<sup>6</sup>. При этом подчеркивается, что подобные подходы носят методологический и исследовательский характер и не устанавливают регуляторного допуска к применению процедуры биоэвивер для АФИ класса II БКС. ЕМА в своих регуляторных руководствах последовательно указывает, что для веществ класса II БКС данные растворения *in vitro* могут использоваться исключительно в качестве вспомогательной информации, тогда как принятие регуляторных решений требует проведения исследований биоэвиверности *in vivo*. Аналогичный подход отражен и в нормативных документах FDA и ВОЗ, где процедура БКС-биоэвивер нормативно

<sup>2</sup> Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. FDA; 2017.

<sup>3</sup> Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA/CHMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr, 2010.

<sup>4</sup> WHO Technical Report Series № 1003. Annex 6. WHO; 2017.

<sup>5</sup> Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэвиверности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

<sup>6</sup> WHO Technical Report Series № 937. Annex 7. WHO; 2006.

ограничена активными веществами классов I и III БКС. Таким образом, обсуждение возможности применения процедуры биовеивер к АФИ, относимым в научной литературе к подклассу IIa БКС, следует рассматривать исключительно как предмет научного анализа и перспективных исследований.

В научных публикациях в качестве потенциально значимых факторов рассматриваются особенности профилей растворения в физиологически релевантных средах, сопоставимость данных *in vitro*, отсутствие критически значимых вспомогательных веществ и возможность построения валидированных фармакокинетических моделей. Однако указанные параметры не закреплены в виде нормативных критериев и не используются регуляторными органами при принятии решений об освобождении от проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*. В этой связи перспективы обсуждения подкласса IIa БКС связаны не с расширением действующих регуляторных рамок, а с накоплением и систематизацией научных данных, которые в дальнейшем могут быть использованы для оценки целесообразности пересмотра или уточнения существующих подходов. В данном контексте гармонизация может рассматриваться не как внедрение отсутствующих нормативных положений, а как потенциальное сближение научных подходов и терминологии в рамках международного экспертного обсуждения [32–36]. Указанные исследования направлены на развитие методов прогнозирования и не рассматриваются как основание для отказа от исследований *in vivo* в регуляторной практике. Фармакокинетические особенности подклассов IIa и IIb БКС, выделяемых исключительно в научных целях, обобщены в таблице 1.

**Таблица 1.** Фармакокинетические особенности подклассов IIa и IIb биофармацевтической классификационной системы

**Table 1.** Pharmacokinetic features of subclasses IIa and IIb, Biopharmaceutics classification system

Подкласс Subclass	Растворимость Solubility	Абсорбция Absorption	Возможность применения процедуры биовеивер Scientific assessment of the biowaiver possibility
IIa	Низкая при pH<5, повышается при pH>6,5 <i>Low at pH&lt;5, increased at pH&gt;6.5</i>	Относительно быстрая при щелочном значении pH <i>Relatively fast at alkaline pH</i>	Рассматривается в научных исследованиях при наличии обоснованных данных <i>in vitro</i> <i>Considered in scientific studies when valid in vitro data are available</i>
IIb	Высокая при pH 2–4, резко снижается при pH>6 <i>High at pH 2–4, sharply reduced at pH&gt;6</i>	Нестабильная, возможна преципитация <i>Unstable, precipitation possible</i>	Не рассматривается как перспективная <i>Not considered as promising</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

### Метод корреляции *in vitro* / *in vivo* (IVIVC)

IVIVC представляет собой фармакокинетическую модель, описывающую связь между скоростью и степенью растворения *in vitro* и профилем концентрации АФИ *in vivo*<sup>7</sup> [37]. Исторически первые работы Л. Дж. Эдвардса (1951) и Э. Нельсона (1957) показали наличие связи между скоростью растворения аспирина и теофиллина и их фармакокинетикой, что положило начало применению IVIVC в фармацевтической разработке [38, 39]. В настоящее время IVIVC рассматривается как один из ключевых инструментов повышения предсказуемости и снижения затрат на проведение исследований биоэквивалентности *in vivo*.

Значимость IVIVC напрямую зависит от класса вещества по БКС. Для АФИ класса I (высокая растворимость и проницаемость) вклад скорости растворения может быть минимальным, если она выше скорости опорожнения желудка [40]. Для класса II (низкая растворимость и высокая проницаемость) именно растворение становится лимитирующим фактором абсорбции, поэтому IVIVC наиболее информативна и практически применима [41, 42]. Для класса III ограничивающим звеном служит проницаемость и предсказательная ценность IVIVC ограничена, а для класса IV практическая применимость крайне низкая [43, 44].

Официальные нормативные и методические документы предусматривают три уровня корреляции IVIVC (табл. 2). Уровень А является единственным уровнем IVIVC, который при условии валидации модели может рассматриваться в качестве основания для замены отдельных исследований биоэквивалентности *in vivo*, прежде всего для лекарственных форм с модифицированным высвобождением<sup>8</sup>.

<sup>7</sup> Шлыков В.С. Сравнительная оценка высвобождения *in vitro* / *in vivo* препаратов пролонгированного действия индапамида, триметазидина, ципрофлоксацина: дисс. ... канд. фарм. наук. М.; 2011.

<sup>8</sup> Extended-release oral dosage forms. IVIVC Guidance. FDA; 1997.

Таблица 2. Характеристики уровней корреляции *in vitro* / *in vivo* (IVIVC)

Table 2. *In vivo* / *in vitro* correlation levels

Уровень Level	Описание Description	Регуляторное значение Regulatory significance
A	Точечная (point-to-point) корреляция между профилями растворения <i>in vitro</i> и концентрации <i>in vivo</i> <i>Point-to-point correlation between in vitro dissolution and in vivo concentration profiles</i>	Допускается как полная замена <i>in vivo</i> исследований <i>Accepted as a complete replacement for in vivo studies</i>
B	Статистическая корреляция между усредненными параметрами (например, среднее время растворения и абсорбции) <i>Statistical correlation between averaged parameters (e.g. mean dissolution and absorption times)</i>	Может использоваться как подтверждение; допускается EMA и ВОЗ в отдельных случаях <i>Can be used as confirmation; accepted by EMA and WHO in individual cases</i>
C	Корреляция одного параметра <i>in vitro</i> с одним параметром <i>in vivo</i> <i>Correlation of one in vitro parameter with one in vivo parameter</i>	Недостаточен для биоэквиалентности <i>Not sufficient for bioequivalence</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов: / The table was adapted by the authors from:

- 1) *Extended-release oral dosage forms: Development, evaluation, and application of in vitro / in vivo correlations*. FDA; 1997.
- 2) *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev.1)*. EMA; 2014.
- 3) *Guideline on the investigation of bioequivalence (EMA/CHMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr)*. EMA; 2010. (Приложение по БКС-биоэквиалентности, буферы pH 1.2/4.5/6.8, f<sub>2</sub>).
- 4) *WHO Technical Report Series No 1003. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 6*. WHO; 2017.

Уровни B и C допускаются использовать исключительно в качестве вспомогательных научно-методических инструментов, в том числе для обоснования параметров фармакокинетических спецификаций, однако сами по себе они не признаются достаточным основанием для отказа от проведения исследований биоэквиалентности *in vivo* и не применяются в рамках процедуры биоэквиалентности. Для лекарственных форм немедленного высвобождения вопросы отказа от проведения исследований биоэквиалентности регулируются отдельно в рамках процедуры БКС-биоэквиалентности при условии высокой растворимости и проницаемости АФИ, а также сопоставимости профилей растворения ( $f_2 \geq 50$ ) в стандартных буферных средах, используемых в международной регуляторной практике<sup>9</sup>.

Наибольший научный интерес IVIVC представляет для веществ подкласса IIa БКС, характеризующихся выраженной pH-зависимой растворимостью и резким ее увеличением при физиологически релевантных значениях pH (например, кетопрофен, рифампицин, карбамазепин). В подобных случаях валидированный метод IVIVC уровня A может усиливать научно-методическое обоснование применимости процедуры биоэквиалентности, не подменяя собой обязательные регуляторные критерии [45–47].

Дополнительно в научных исследованиях могут использоваться биорелевантные среды (FaSSiF, FeSSiF, SGF) в качестве инструментов оценки

предсказуемости абсорбции, однако их применение не относится к обязательным требованиям, установленным в нормативных и методических документах FDA, ЕАЭС, EMA и ВОЗ [45–47].

### Применение искусственного интеллекта в процедурах биоэквиалентности

Традиционные подходы к построению моделей IVIVC, основанные на аппроксимации эмпирических зависимостей между характеристиками растворения АФИ *in vitro* и его абсорбцией *in vivo*, обладают рядом методологических ограничений. В частности, такие модели ограничено масштабируются при переносе между различными лекарственными формами, составами вспомогательных веществ и популяциями пациентов, не в полной мере учитывают межиндивидуальную фармакокинетическую вариабельность и демонстрируют низкую адаптивность к нетипичным или pH-зависимым профилям высвобождения, что снижает их применимость при научной оценке биоэквиалентности. Указанные ограничения особенно выражены для АФИ, относимых в научной литературе к подклассу IIa БКС, для которых растворимость существенно возрастает при физиологически релевантных значениях pH и оказывает определяющее влияние на профиль абсорбции.

В последние годы в научных исследованиях обсуждается использование методов искусственного интеллекта, включая алгоритмы машинного обучения и глубокого обучения.

<sup>9</sup> *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms*. EMA; 2014.

<sup>9</sup> EMA; 2010.

Следует подчеркнуть, что методы искусственного интеллекта не рассматриваются как самостоятельные фармакокинетические модели и не подменяют собой IVIVC или физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование (physiologically based pharmacokinetic modeling, PBPK). Их роль заключается в выполнении вспомогательной вычислительной функции, направленной на анализ, аппроксимацию и интеграцию многомерных зависимостей между параметрами растворения *in vitro*, характеристиками лекарственной формы, физиологическими факторами и фармакокинетическими показателями *in vivo*, а также на калибровку и параметризацию существующих IVIVC и PBPK моделей. Таким образом, логика взаимодействия указанных подходов носит иерархический характер: IVIVC и PBPK представляют собой фармакокинетические модели с формализованной структурой и интерпретируемыми параметрами, тогда как методы искусственного интеллекта используются как вычислительный инструмент поддержки и уточнения моделирования, а не как отдельная модельная парадигма.

Подобное разграничение соответствует общепринятому пониманию роли методов машинного обучения в фармакокинетике. В ряде современных исследований показано, что нейросетевые модели способны прогнозировать ключевые фармакокинетические параметры системной экспозиции: максимальную концентрацию в плазме крови ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) – на основании данных растворения *in vitro* с точностью, сопоставимой с результатами экспериментов *in vivo* при условии корректной валидации и ограничения области применения моделей. Указанные результаты рассматриваются исключительно в научно-методическом контексте и направлены на повышение предсказательной способности существующих IVIVC и PBPK подходов. Интеграция методов искусственного интеллекта в физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование и научную оценку корреляции IVIVC расширяет аналитические возможности существующих моделей, в том числе при анализе сложных и переменных профилей высвобождения лекарственных веществ. Применение таких подходов допускается исключительно в рамках научно-методических исследований и требует учета факторов, имеющих клиническое значение для оценки биоэквивалентности, включая наличие узкого терапевтического

индекса, нелинейной фармакокинетики, статус пролекарства, а также особенности комбинированных лекарственных форм.

В целях практического использования указанных методов в научных исследованиях и в процессе обсуждения регуляторных вопросов рассматривается необходимость разработки формализованных подходов к валидации моделей, основанных на методах машинного обучения, с применением общепринятых количественных показателей точности, таких как среднеквадратическая ошибка и средняя абсолютная ошибка. Дополнительно предполагается использование структурированных наборов данных *in vitro* и *in vivo*, а также обеспечение анализа моделей в соответствии с концепцией интерпретируемого искусственного интеллекта. Указанные подходы отражают развитие методологии анализа данных и направлены на повышение предиктивной обоснованности научных моделей, однако не изменяют и не подменяют действующие регуляторные критерии оценки биоэквивалентности и не рассматриваются регуляторными органами в качестве самостоятельного основания для отказа от проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*.

Подобные подходы находят отражение в международных регуляторных инициативах<sup>10</sup>. В документах ведущих регуляторных организаций роль методов искусственного интеллекта позиционируется как вспомогательный аналитический инструмент для научного сопровождения разработки лекарственных препаратов, при этом подчеркивается необходимость их использования в строгих методологических и нормативных границах [48–51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение процедуры биовеивер на основе БКС в регуляторной практике базируется на единых нормативных принципах и формализованных критериях. В официальных документах FDA и EMA, рекомендациях ВОЗ, а также в нормативно-правовых актах ЕАЭС допустимость применения процедуры биовеивер нормативно ограничена АФИ классов I и III БКС при строгом соблюдении требований к растворимости, сопоставимости профилей растворения *in vitro* и учете факторов риска для обеспечения безопасности пациентов, включая ограничения, связанные с лекарственной формой и характеристиками препарата. Установлено, что деление веществ класса II БКС на подклассы IIa и IIb не закреплено

WHO TRS No. 1003; 2017.

<sup>10</sup> Reflection paper on the use of Artificial Intelligence in the medicinal product lifecycle. EMA/40926/2021. Artificial Intelligence/Machine learning in drug development. FDA; 2023.

в действующих нормативных и методических документах FDA, EMA, ВОЗ и ЕАЭС и используется исключительно в научной литературе в исследовательском и методологическом контекстах. В связи с этим обсуждение потенциальной применимости процедуры биоэвивер для веществ класса II БКС относится к сфере научной дискуссии и не может рассматриваться как часть действующего нормативного регулирования ни в одной из анализируемых регуляторных юрисдикций. Показано, что современные модельные и вычислительные подходы, включая корреляцию IVIVC, РВРК, а также методы анализа данных, применяются в регуляторной практике исключительно в качестве вспомогательных инструментов научного обоснования при принятии решений. Указанные подходы не обладают самостоятельным нормативным статусом

и не рассматриваются в качестве независимой доказательной базы для отказа от проведения исследований биоэвиверности *in vivo*.

Таким образом, результаты проведенного анализа подтверждают отсутствие принципиальных регуляторных расхождений между подходами к применению процедуры биоэвивер в анализируемых юрисдикциях и подчеркивают необходимость строгого разграничения нормативно закрепленных требований и научных интерпретаций при оценке возможности отказа от исследований биоэвиверности. Представленные выводы формируют методологически корректную основу для интерпретации регуляторных документов и использования данных научных публикаций в области биофармацевтической оценки ВЛП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Singh N, Vayer P, Tanwar S, Poyet JL, Tsaïoun K, Villoutreix BO. Drug discovery and development: Introduction to the general public and patient groups. *Front Drug Discov*. 2023;3:1–11. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1201419>
- Chakraborty C, Bhattacharya M, Lee SS. Artificial intelligence enabled ChatGPT and large language models in drug target discovery, drug discovery, and development. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023;33:866–8. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.08.009>
- Patel K, Yasobant S, Charan J, et al. Acceptability and perceptions of generic drugs among patients, pharmacists, and physicians. *J Pharm Res Int*. 2020;32(33):40–7. <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i3330948>
- Chow SC. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat*. 2014;6(4):304–12. <https://doi.org/10.1002/wics.1310>
- Arafat M, Faelelbom KM, Sarfraz MK, et al. Comparison between branded and generic furosemide 40 mg tablets using thermal gravimetric analysis and Fourier transform infrared spectroscopy. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020;12(4):489–98. [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_365\\_19](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_365_19)
- Moharram M, Kiang T. Pharmacokinetics of long-acting methylphenidate: formulation differences, bioequivalence, interchangeability. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2024;49:149–70. <https://doi.org/10.1007/s13318-023-00873-1>
- Stielow M, Witczynska A, Kubryn N, et al. The bioavailability of drugs: the current state of knowledge. *Molecules*. 2023;28(24):8038. <https://doi.org/10.3390/molecules28248038>
- Lenic I, Blake K, Garcia-Arieta A, et al. Overview of the European Medicines Agency's experience with bioequivalence in centralized applications. *Clin Transl Sci*. 2019;12(5):490–6. <https://doi.org/10.1111/cts.12642>
- Charoo NA. Converging generic drug product development: bioequivalence design and reference product selection. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(11):1335–55. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00912-z>
- Cotia A, Oliveira Junior HA, Matuoka JY, Boszczowski I. Clinical equivalence between generic versus branded antibiotics: systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(5):935. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050935>
- Amidon KS, Langguth P, Lennernäs H, et al. Bioequivalence of oral products and the biopharmaceutics classification system: science, regulation, and public policy. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(3):467–70. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.109>
- Shokhin IE, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, Malashenko EA. Assessment of the possibility of using comparative *in vitro* dissolution kinetics (bioequivalence) instead of *in vivo* bioequivalence evaluation for establishing the interchangeability of generic drugs. *Pharm Chem J*. 2011;45(2):46–8. <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0570-6>
- Mehta M, Polli JE, Seo P, et al. Drug permeability – best practices for biopharmaceutics classification system (BCS)-based bioequivalence: a workshop summary report. *J Pharm Sci*. 2023;112(7):1749–62. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.04.016>
- Oner ZG, Polli JE. Bioavailability and bioequivalence. In: Talevi A, Quiroga PA, eds. *ADME processes in pharmaceutical sciences*. Cham: Springer; 2024. P. 423–41. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-50419-8\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-031-50419-8_18)
- Martir J, Flanagan T, Mann J, Fotaki N. BCS-based bioequivalence: extension to paediatrics. *Eur J Pharm Sci*. 2020;155:105549. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105549>
- Abend A, Xiong L, Zhang X, et al. Bioequivalence applications in support of a polymorph during late-stage clinical development of verubecestat: current challenges and future opportunities for global regulatory alignment. *AAPS J*. 2019;22(1):17. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0396-9>
- Dhake PR, Kumbhar ST, Gaikwad VL. Bioequivalence based on biopharmaceutics classification system: considerations and requirements. *Pharm Sci Adv*. 2024;2:100020. <https://doi.org/10.1016/j.pscia.2023.100020>
- Gozzo L, Caraci F, Drago F. Bioequivalence, drugs with narrow therapeutic index and the phenomenon of biocriep: A critical analysis of the system for generic substitution. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(8):1392. <https://doi.org/10.3390/healthcare10081392>
- Metry M, Polli JE. Evaluation of excipient risk in BCS class I and III bioequivalence. *AAPS J*. 2022;24(1):20. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00670-1>
- Gigante V, Pauletti GM, Kopp S, et al. Global testing of a consensus solubility assessment to enhance robustness of the WHO biopharmaceutics classification system. *ADMET DMPK*. 2020;9(1):23–39. <https://doi.org/10.5599/admet.850>
- Kumari J, Gadewar M, Kumar A, et al. An updated account of the biopharmaceutics classification system (BCS).

- NeuroQuantology*. 2022;20(15):3165–77. [https://www.neuroquantology.com/media/article\\_pdfs/3165-3177.pdf](https://www.neuroquantology.com/media/article_pdfs/3165-3177.pdf)
22. Khalid F, Hassan SMF, Mushtaque M, et al. Comparative analysis of biopharmaceutics classification system (BCS)-based biowaiver protocols to validate equivalence of a multi-source product. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2020;14(7):212–20. <https://doi.org/10.5897/AJPP2020.5130>
  23. Izutsu K, Abe Y, Yoshida H. Approaches to supply bioequivalent oral solid pharmaceutical formulations through the life cycles of products: four-media dissolution monitoring program in Japan. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;56:101378. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101378>
  24. Ono A, Kurihara R, Terada K, Sugano K. Bioequivalence dissolution test criteria for formulation development of high solubility – low permeability drugs. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2023;71(3):213–9. <https://doi.org/10.1248/cpb.c22-00685>
  25. Abend AM, Hoffelder T, Cohen MJ, et al. Dissolution profile similarity assessment: best practices, decision trees and global harmonization. *AAPS J*. 2023;25(3):44. <https://doi.org/10.1208/s12248-023-00795-5>
  26. Flanagan T. Potential for pharmaceutical excipients to impact absorption: A mechanistic review for BCS class 1 and 3 drugs. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;141:130–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.05.020>
  27. Ruiz-Picazo A, Lozoya-Agullo I, Gonzalez-Alvarez I, et al. Effect of excipients on oral absorption process according to the different gastrointestinal segments. *Expert Opin Drug Deliv*. 2021;18(8):1005–24. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1813108>
  28. Sarkar A. Types of biowaivers: A discussion. *Int J Drug Regul Aff*. 2019;7(3):14–20. <https://doi.org/10.22270/ijdra.v7i3.329>
  29. Van Oudtshoorn JE, Garcia-Arieta A, Santos GML, et al. A survey of the regulatory requirements for BCS-based biowaivers for solid oral dosage forms by participating regulators and organisations of the International Generic Drug Regulators Programme. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):27–37. <https://doi.org/10.18433/j3x93k>
  30. Волкова ЕА, Медведев ЮВ, Фишер ЕН, Шохин ИЕ. Биовеивер как вид исследования биоэквивалентности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):42–52. Volkova EA, Medvedev YuV, Fisher EN, Shokhin IE. Biowaiver as a type of bioequivalence study. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):42–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-537>
  31. Patel J, Mehta P, Kothari V. Comparison of global regulatory guidelines for availability of different biowaiver provisions and application requirements of biopharmaceutics classification system (BCS)-based biowaiver. *Int J Drug Regul Aff*. 2018;3(3):8–20. <https://doi.org/10.22270/ijdra.v3i3.167>
  32. Горбунова ЕВ, Горячев ДВ, Горская ТЕ, Богданов АН. Современные подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов локального действия в желудочно-кишечном тракте. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):228–38. Gorbunova EV, Goryachev DV, Gorskaya TE, Bogdanov AN. Current approaches to demonstration of therapeutic equivalence of locally-acting gastrointestinal drugs. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):228–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-228-238>
  33. Ромодановский ДП, Хохлов АЛ, Горячев ДВ. Планирование исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в условиях пандемии COVID-19. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского при-*
  34. Ниязов РР, Рождественский ДА, Васильев АН и др. Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе. *Ремедиум*. 2018;(7–8):6–19. Niyazov RR, Rozhdestvensky DA, Vasiliev AN, et al. Regulatory aspects of registration of generic and hybrid medicines in the Eurasian Economic Union. *Remedium*. 2018;(7–8):6–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-7-8-6-19>
  35. Davit BM, Kanfer I, Tsang YC, et al. BCS biowaivers: Similarities and differences among EMA, FDA, and WHO requirements. *AAPS J*. 2016;18(3):612–8. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9877-2>
  36. Sirisha S. A review on IVIVC in the development of oral drug formulation: data obtained from past two decades. *Res J Pharm Dosage Forms Technol*. 2020;12(3):198–204. <https://doi.org/10.5958/0975-4377.2020.00034.8>
  37. Rath S, Kanfer I. *In vitro* – *in vivo* correlations (IVIVC) for predicting the clinical performance of metronidazole topical creams intended for local action. *Pharmaceutics*. 2023;15(1):268. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010268>
  38. Kakuk M, Farkas D, Antal I, Kállai-Szabó N. Advances in drug release investigations: trends and developments for dissolution test media. *Acta Pharm Hung*. 2020;90(4):155–69. <https://doi.org/10.33892/aph.2020.90.155-169>
  39. Раменская ГВ, Шохин ИЕ, Давыдова КС, Савченко АЮ. *In vivo* – *in vitro* корреляция (IVIVC): современный инструмент для оценки поведения лекарственных форм в условиях *in vivo*. *Медицинский альманах*. 2011;(1):222–6. Ramenskaya GV, Shokhin IE, Davydova KS, Savchenko AYU. *In vivo*–*in vitro* correlation (IVIVC): a modern tool for assessing the behavior of dosage forms under *in vivo* conditions. *Medical Almanac*. 2011;(1):222–6 (In Russ.). EDN: [NEEPYJ](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.041)
  40. Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int J Pharm*. 2019;566:264–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.041>
  41. Vrbancac H, Trontelj J, Berglez S, et al. The biorelevant simulation of gastric emptying and its impact on model drug dissolution and absorption kinetics. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020;149:113–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.02.002>
  42. Luo L, Thakral NK, Schwabe R, et al. Using tiny-TIM dissolution and *in silico* simulation to accelerate oral product development of a BCS class II compound. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(6):185. <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02343-4>
  43. Wu F, Cristofaletti R, Zhao L, Rostami-Hodjegan A. Scientific considerations to move towards biowaiver for biopharmaceutical classification system class III drugs: How modeling and simulation can help. *Biopharm Drug Dispos*. 2021;42(4):118–27. <https://doi.org/10.1002/bdd.2274>
  44. Gonzalez-Alvarez I, Ruiz-Picazo A, Selles-Talavera R, et al. *In vivo* predictive dissolution and biopharmaceutic-based *in silico* model to explain bioequivalence results of valsartan, a biopharmaceutics classification system class IV drug. *Pharmaceutics*. 2024;16(3):390. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030390>
  45. Kollipara S, Ahmed T, Chougule M, et al. Conventional vs mechanistic IVIVC: A comparative study in establishing dissolution safe space for extended release formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2024;25(5):118. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02819-5>

46. Alimpertis N, Simitopoulos A, Tsekouras AA, Macheras P. IVIVC revised. *Pharm Res.* 2024;41(2):235–46. <https://doi.org/10.1007/s11095-024-03653-x>
47. Srebro J, Abend A, Dorozynski P, et al. Report on the virtual workshop: a quest for biowaiver, including next generation dissolution characterization and modeling. *Dissolut Technol.* 2023;30(2):100–8. <https://doi.org/10.14227/DT300223P100>
48. Shohin IE, Kulinich II, Ramenskaya GV, et al. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: ketoprofen. *J Pharm Sci.* 2012;101(10):3593–603. <https://doi.org/10.1002/jps.23233>
49. Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, et al. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Ibuprofen. *J Pharm Sci.* 2005;94(10):2121–31. <https://doi.org/10.1002/jps.20444>
50. Loiosio-Konstantinidis I, Cristofaletti R, Fotaki N, et al. Establishing virtual bioequivalence and clinically relevant specifications using *in vitro* biorelevant dissolution testing and physiologically based population pharmacokinetic modeling. Case example naproxen. *Eur J Pharm Sci.* 2020;143:105170. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105170>
51. Papadopoulos D, Karalis VD. Introducing an artificial neural network for virtually increasing the sample size of bioequivalence studies. *Appl Sci (Basel).* 2024;14(7):2970. <https://doi.org/10.3390/app14072970>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.Д. Дахма* – идея исследования, разработка концепции и дизайна работы, проведение систематического анализа литературы, разработка матричной модели регуляторной применимости процедуры биовейвер, написание основного текста рукописи; *Е.Т. Жилиякова* – участие в разработке концепции исследования, критический пересмотр содержания рукописи; *Д.А. Фадеева* – интерпретация полученных результатов, редактирование текста рукописи на русском и английском языках; *М.Д. Дахма* – сбор и систематизация нормативных документов, проведение первичного анализа данных, подготовка раздела «Материалы и методы»; *Р. Альрухаие* – интерпретация результатов в контексте международных регуляторных требований, внесение предложений по уточнению формулировок и терминологии, подготовка раздела «Обсуждение»; *К.А. Никитин* – анализ публикаций на русском языке, внесение предложений в структуру рукописи, формулирование выводов.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Nermin J. Dahma* conceptualized and designed the study, conducted the systematic literature review, developed the regulatory applicability matrix for the biowaiver procedure, and drafted the initial version of the manuscript. *Elena T. Zhilyakova* contributed to the study concept and design, interpreted the results, provided substantial revisions to the text, and performed a critical review of the manuscript. *Dariya A. Fadeeva* participated in the interpretation of the obtained results and made edits to the text of the article in Russian and English. *Michel J. Dahma* participated in the collection and systematization of regulatory documents, carried out the preliminary analysis of data, and contributed to drafting the Materials and Methods section. *Ranim Alrouhayaiah* contributed to the interpretation of results in the context of international regulatory requirements, suggested clarifications of terminology, and participated in preparing the Discussion section. *Konstantin A. Nikitin* participated in the analysis of Russian-language publications, contributed to the article structure, and the formulation of conclusions.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Дахма Нермин Джозеф / Nermin Joseph Dahma**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6421-6052>

**Жилиякова Елена Теодоровна**, д-р фарм. наук, профессор / **Elena T. Zhilyakova**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8685-1601>

**Фадеева Дарья Александровна**, канд. фарм. наук, доцент / **Dariya A. Fadeeva**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5539-1390>

**Дахма Мишель Джозеф / Michel Joseph Dahma**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0838-6657>

**Альрухаие Раним / Ranim Alrouhayaiah**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9651-2913>

**Никитин Константин Андреевич / Konstantin A. Nikitin**

Поступила 05.11.2025

После доработки 30.01.2026

Принята к публикации 21.04.2026

Received November 5, 2025

Revised January 30, 2026

Accepted April 21, 2026