

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

**Ромодановский
Дмитрий Павлович**

**РАЗРАБОТКА ТРЕБОВАНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ФАРМАКОКИНЕТИКИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В
РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

**Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология**

**Научный консультант:
Член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Хохлов Александр Леонидович**

Ярославль, 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
Актуальность проблемы	6
Цели исследования	8
Задачи исследования	8
Научная новизна	9
Теоретическая и практическая значимость работы	10
Положения, выносимые на защиту	11
Степень достоверности и апробация работы	12
Связь задач исследований с проблемным планом	13
Внедрение в практику	14
Личный вклад соискателя	15
Структура и объем диссертации.	16
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Концепция исследований биоэквивалентности и основные понятия	17
1.1.2 Основные фармакокинетические параметры	26
1.1.3 Препарат сравнения.....	29
1.1.4 Исследуемые дозировки	30
1.1.5 Статистическая гипотеза в исследовании биоэквивалентности.....	30
1.1.6 Оценка размера выборки для стандартных исследований.....	32
1.1.7 Биоаналитическая методология	44
1.1.8 Оценка результатов	45
1.1.9 Представление данных.....	45
1.1.10 Риск-ориентированная стратегия оценки лекарственных препаратов	46
1.1.11 Влияние гендерных различий на фармакокинетику лекарственных препаратов и результаты исследований биоэквивалентности.....	47
1.2 Высоковариабельные лекарственные препараты	54
1.3 Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном	56
1.4 Лекарственные препараты аналоги эндогенных соединений.....	58
1.5 Прогнозирование результатов исследований биоэквивалентности.....	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ.....	71
3.1. Систематический обзор нормативных документов и научных публикаций.....	71
3.1.1. Лекарственные препараты с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью.....	71
3.1.1.1 Определение высоковариабельных препаратов	71
3.1.1.2 Дизайн исследования и субъекты исследования	74
3.1.1.3 Выбор границ признания биоэквивалентности	76
3.1.1.4 Статистический анализ	76
3.1.1.5 Оценка результатов	78
3.1.2. Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном	78
3.1.2.1 Определение препаратов с узким терапевтическим диапазоном	78
3.1.2.2 Дизайн исследования и субъекты исследования	81
3.1.2.3 Выбор границ признания биоэквивалентности	84
3.1.2.4 Статистический анализ	84

3.1.2.5 Оценка результатов	86
3.1.3. Лекарственные препараты аналоги эндогенных соединений.....	89
3.1.3.1 Определение препаратов аналогов эндогенных соединений	89
3.1.3.2 Дизайн исследования и субъекты исследования	90
3.1.3.3 Выбор границ признания биоэквивалентности	92
3.1.3.4 Статистический анализ	92
3.1.3.5 Оценка результатов	94
3.1.4. Анализ факторов, связанных с планированием, выполнением и статистической оценкой исследований биоэквивалентности.....	94
3.1.5. Гендерные различия в исследованиях биоэквивалентности	95
3.2. Алгоритм и методологические принципы планирования и оценки результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов	100
3.3. Алгоритм оценки гендерных различий по результатам исследований биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных препаратов.....	101
3.4. Оценка результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов	105
3.4.1 Препараты с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью	105
3.4.1.1. Оценка внутрииндивидуальной вариабельности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.	105
3.4.1.2. Оценка внутрииндивидуальной вариабельности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.....	144
3.4.1.3. Оценка внутрииндивидуальной вариабельности антагонистов рецепторов ангиотензина II.	197
3.4.2. Препараты с узким терапевтическим диапазоном.....	239
3.4.3. Препараты аналоги эндогенных соединений.....	280
3.5. Прогнозирование результатов исследований биоэквивалентности на основе последовательного статистического анализа информативных факторов.....	313
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	324
ВЫВОДЫ	339
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	341
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	343
ПРИЛОЖЕНИЯ	386
Приложение 1 – Общие сведения по дизайну исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов.....	386
Приложение 2 – Рекомендации к изучению биоэквивалентности воспроизведённых препаратов	405
Приложение 3 – Перечень препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью.....	433
Приложение 4 – Перечень препаратов с узким терапевтическим диапазоном.....	434
Приложение 5 – Перечень препаратов аналогов эндогенных соединений.	435
Приложение 6 – Реестр взаимозаменяемых лекарственных препаратов	436
Приложение 7 – Прогностические таблицы.....	437
Приложение 8 – Данные для прогнозирования исследований биоэквивалентности (контрольная группа).	445
Приложение 9 – Сравнительный анализ нормативных требований.	449

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANOVA – дисперсионный анализ (Analysis of Variance)

AUC₀₋₇₂ – площадь под кривой «концентрация-время», усеченная до 72 часов

AUC_{0-∞} – площадь под кривой «концентрация-время» с момента приема препарата до бесконечности

AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация-время» с момента приема препарата до забора последнего образца крови с определяемой концентрацией действующего вещества во временной точке t

EMA – European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам)

C_{max} – максимальная плазменная концентрация

CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности

CV_{intra pooled} – средневзвешенный коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{pooled})

FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

GMR – отношение геометрических средних (точечная оценка (PE))

MRT – среднее время удерживания, характеризующее среднее время пребывания в организме лекарственного средства

NIHS – Японский Национальный институт медицинских наук

R – препарат сравнения

RSABE – Reference-Scaled Average Bioequivalence (биоэквивалентности в среднем с масштабированием границ)

T – тестируемый препарат

t_{max} – время достижения максимальной плазменной концентрации

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЭС – аналог эндогенного соединения

БЭ – биоэквивалентность, биоэквивалентный

ВВВ – высокая внутрииндивидуальная вариабельность

ДИ – доверительный интервал

КИ – клиническое исследование

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

МНН – международное непатентованное название
НПКО – нижний предел количественного определения
НЯ – нежелательное явление
РФ – Российская Федерация
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ТГ – тиреотропный гормон
УДХК – урсодезоксихолиевая кислота
УТД – узкий терапевтический диапазон
ФК – фармакокинетика, фармакокинетический
ФД – фармакодинамика, фармакодинамический
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В Российской Федерации, для целей импортозамещения, приняты стратегические государственные программы развития фармацевтической промышленности, лекарственного обеспечения населения и развития конкуренции в здравоохранении. Одними из ключевых задач данных программ является совершенствование нормативно-правового государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств (ЛС), ускорение выхода на рынок отечественных воспроизведенных препаратов с целью обеспечения доступа населения к новым качественным, эффективным и безопасным лекарственным препаратам (ЛП), а также создание системы взаимозаменяемости ЛП [34, 36, 37].

Фармацевтический рынок Российской Федерации представлен в основном воспроизведенными препаратами, доля которых составляет около 80-95 % [28, 82]. Основной тенденцией рынка остается переключение потребителей на воспроизведенные ЛП [67]. Воспроизведенные препараты преобладают в объеме продаж, с каждым годом их процент растёт [63, 20]. Сложившиеся в начале 2020 года рыночные условия способствовали продолжению основных тенденций прошлых лет. На воспроизведенные препараты приходится наибольший объем розничных продаж: в рублях - 62,6% (+0,8% относительно 1 квартала 2019 года), в упаковках – 82,7% (-0,8%). Если в упаковках воспроизведенные препараты стабильно занимают свыше 80%, то в рублях отмечается положительный тренд: с 56,2% в январе-марте 2012 года до 62,6% в 1 квартале 2020 года¹.

Расширение рынка за счет воспроизведенных препаратов диктует повышенные требования к доказательству их эффективности и безопасности, с целью «замещения» более дорогого оригинального препарата на более дешевый [63, 53, 82]. При этом улучшение качества лекарственной терапии - одна из основных задач клинической фармакологии в Российской Федерации, которая успешно выполняется в процессе реформирования здравоохранения [33].

Проблема «взаимозаменяемости» ЛП затрагивает терапевтические и социально-экономические вопросы [5, 26, 39, 329, 363]. В России концепция «взаимозаменяемости» введена в 2015 г. Согласно государственному заданию в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России с 2015 г. проводится анализ результатов исследований биоэквивалентности зарегистрированных ЛП с целью определения их взаимозаменяемости [2, 39].

¹ <https://dsm.ru/news/1138/>

Система оценки взаимозаменяемости в России отличается от применяемой в странах с высокоразвитой регуляторной системой обращения ЛС. Согласно национальному законодательству с целью доказательства взаимозаменяемости воспроизведенный препарат должен подтвердить свою биоэквивалентность или терапевтическую эквивалентность референтному препарату в сравнительном клиническом исследовании (КИ) [5, 8, 39, 32, 72].

За рубежом терапевтическую эквивалентность подтверждают путем оценки по научным критериям [8, 25]. Подтвердить терапевтическую эквивалентность возможно путем оценки биоэквивалентности в различных фармакокинетических, фармакодинамических или клинических исследованиях [8, 94, 160, 322]. Подтверждение терапевтической эквивалентности возможно в том числе на основании сравнительных исследований *in vitro* («biowaiver»), т.е. без проведения КИ биоэквивалентности [161, 236, 415, 434]. При этом необходимо также подтверждать фармацевтическую эквивалентность. Для фармацевтически альтернативных лекарств это также применимо [64].

Актуальным является провести анализ зарубежных принципов оценки «взаимозаменяемости» ЛП, предложить подходы к доработке национальной системы определения взаимозаменяемости и концепции доказательства терапевтической эквивалентности. Особенно важной задачей является разработка национальных подходов по вопросам подтверждения биоэквивалентности «особых категорий ЛП», для которых необходимы индивидуальные критерии.

В нашей работе к «особым категориям ЛП» отнесены препараты с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, препараты с узким терапевтическим диапазоном (УТД) и препараты – аналоги эндогенных соединений (АЭС) [43, 46, 47]. Данные категории ЛП встречаются часто и отличаются большим количеством ошибок, неточностей при разработке дизайна исследований и в предоставляемой отчетности. Таким образом, для таких ЛП требуется разработка индивидуальных рекомендаций по оценке биоэквивалентности.

Помимо описанных проблем, связанных с оценкой биоэквивалентности, существует проблема гендерных фармакокинетических различий, в том числе связанных с фармацевтическими различиями между воспроизведенными и референтными препаратами, которой в настоящее время не уделяется достаточного внимания [231, 233].

Спрогнозировать результаты исследования биоэквивалентности с достаточной степенью точности не представляется возможным. Поэтому при планировании исследований биоэквивалентности в настоящее время принято опираться на данные ранее проведенных исследований, а именно на значения внутрииндивидуальной вариабельности, с помощью которых можно спрогнозировать требуемый объем выборки [95]. В связи с этим

важной задачей является поиск новых прогностических факторов, которые могли бы с приемлемой чувствительностью и специфичностью прогнозировать результаты исследований биоэквивалентности. Отрицательный прогноз, будет говорить о нецелесообразности проведения сравнительного фармакокинетического исследования в пользу выбора проведения сравнительного фармакодинамического исследования или сравнительного клинического исследования биоэквивалентности.

В настоящее время в отношении планирования клинических исследований и оценки безопасности лекарственных препаратов применяются риск-ориентированные подходы с целью минимизации негативных исходов как для потребителей, так и для разработчиков ЛП [31].

В этой ситуации является актуальным проведение оценки фармакокинетики указанных категорий ЛП в рамках проведения экспертиз и определения взаимозаменяемости ЛП, выполненных в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Анализ позволит обобщить фармакокинетические данные, выявить степень вариабельности фармакокинетических параметров, ее возможные причины, выявить ошибки дизайна и/или результатов исследований биоэквивалентности. Накопленные данные позволят оценить информативность факторов, связанных с результатами исследований биоэквивалентности, и выполнить последовательный статистически анализ наиболее информативных факторов с целью возможности прогнозирования результатов исследований.

Цели исследования

Разработать и обосновать рекомендации по планированию и оценке биоэквивалентности отдельных лекарственных препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов – аналогов эндогенных соединений в рамках актуальной научной концепции терапевтической эквивалентности для определения их взаимозаменяемости.

Задачи исследования

1. Оценить возможность применения актуальной научной концепции подтверждения терапевтической эквивалентности для определения взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов с учетом различных факторов, связанных с особенностями лекарственных препаратов, планированием, выполнением исследований и их статистической обработкой.

2. Определить методологические принципы анализа результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с целью оценки их терапевтической эквивалентности и влияния различных факторов, связанных с особенностями лекарственных препаратов, планированием, выполнением исследований и их

статистической обработкой.

3. Выполнить анализ результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном, препаратов – аналогов эндогенных соединений.

4. Предложить перечни особых категорий лекарственных препаратов и «препарат-специфические» руководства к исследованиям биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов на основании анализа результатов исследований биоэквивалентности.

5. Выполнить анализ влияния фактора гендерных различий между воспроизведенным и референтным препаратами на результаты исследований биоэквивалентности.

6. Сформулировать алгоритм прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности с учетом наиболее информативных факторов, влияющих на исходы исследований биоэквивалентности.

7. Предложить риск-ориентированную стратегию фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ проблем подтверждения терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов с позиций определения взаимозаменяемости в России, предложены пути гармонизации с международными требованиями и пути по внедрению новых способов оценки биоэквивалентности в России. Впервые предложены дополнительные ограничения к применению процедуры «biowaiver» для особых категорий лекарственных препаратов.

Впервые разработан алгоритм, методологические принципы анализа результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов с учетом их коэффициента внутрииндивидуальной вариации, наличия базовой эндогенной концентрации и узкого терапевтического диапазона.

Впервые проведен анализ результатов исследований биоэквивалентности по определению взаимозаменяемости воспроизведённых лекарственных препаратов, создан реестр взаимозаменяемых лекарственных препаратов.

Впервые в России изучены и определены основные проблемные места дизайна исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов, их оценки, отчетности результатов исследований.

Впервые предложены системные и частные подходы к решению проблемных

вопросов исследований биоэквивалентности особых категорий лекарственных препаратов.

Впервые изучено влияние гендерных различий фармакокинетики между воспроизведёнными и референтными препаратами, разработан алгоритм их оценки и даны рекомендации к последующему изучению влияния данного фактора в рамках исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

Впервые разработаны алгоритм прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности и программа для ЭВМ на его основе для обоснованного выбора пути подтверждения терапевтической эквивалентности.

Впервые в России разработаны перечни лекарственных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов – аналогов эндогенных соединений.

Впервые в России разработаны «препарат-специфические» руководства содержащие рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности и *in vitro* исследований.

Впервые сформулирована риск-ориентированная стратегия фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Приведенные подходы подтверждения терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов в Российской Федерации, гармонизированные с международными требованиями, позволят применить актуальную модель определения «взаимозаменяемости» лекарственных препаратов. Предложены дополнительные ограничения к применению процедуры «*biowaiver*» для особых категорий лекарственных препаратов. Разработаны методические рекомендации «Руководство по планированию исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов» и учебно-методические пособия «Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном» и «Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов аналогов эндогенных соединений».

Созданные алгоритмы и методологические принципы анализа результатов исследований фармакокинетической эквивалентности *in vivo* особых категорий воспроизведенных ЛП, включая оценку влияния гендерных различий на фармакокинетику между воспроизведенными референтными ЛП, позволят усовершенствовать систему экспертизы воспроизведенных ЛП и повысить преемственность решений. Применение указанных методик позволяет изучить частоту встречаемости высоковариабельных лекарственных препаратов и частоту выявления гендерных фармакокинетических различий между воспроизведенными и референтными препаратами.

Исследование позволило подробно изучить и определить основные проблемные места в дизайне исследований БЭ особых категорий воспроизведенных ЛП и предложить подходы и пути их решения.

Разработанная модель прогнозирования результатов исследований БЭ позволит научно подходить к планированию исследований и позволит усовершенствовать систему принятия решений о необходимости проведения исследований ФК эквивалентности, ФД эквивалентности или сравнительных клинических исследований согласно риск-ориентированной стратегии фармакокинетических исследований.

Результаты анализа исследований БЭ использованы для создания реестра взаимозаменяемых ЛП на базе Государственного реестра лекарственных средств. Разработанный алгоритм оценки используется для обновления реестра.

Разработаны перечни ЛП с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью ФК параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном, препаратов – аналогов эндогенных соединений и «препарат-специфичные» руководства, содержащие рекомендации к проведению исследований БЭ и *in vitro* исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Для оценки фармакокинетики особых категорий воспроизведенных препаратов, в рамках концепции терапевтической эквивалентности, необходимо устанавливать специальные критерии оценки с учетом высокой внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетики, широты терапевтического диапазона и наличия эндогенных концентраций. В случае невозможности доказательства терапевтической эквивалентности в исследовании сравнительной фармакокинетики, необходимо ее подтвердить в сравнительном фармакодинамическом или клиническом исследовании с оценкой эффективности и безопасности. Подтверждение терапевтической эквивалентности путем проведения сравнительных *in vitro* исследований на основании процедуры «biowaiver» не применимо для данных категорий воспроизведенных препаратов.
2. Сформулированы подходы к оценке фармакокинетической эквивалентности в рамках анализа результатов исследований биоэквивалентности с учетом различных факторов, связанных с особенностями препаратов, планированием, выполнением исследований и их статистической обработкой. Определены частота встречаемости высоковариабельных препаратов; частота выявления гендерных различий фармакокинетики; основные проблемные места и основные ошибки в проведении оценки и предоставления отчетности результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов. Оценена взаимозаменяемость проанализированных воспроизведённых препаратов на основании концепции терапевтической эквивалентности.

3. Предложены перечни особых категорий препаратов и принципы к их составлению на примере 290 воспроизведенных препаратов. Разработаны «препарат-специфичные» руководства к исследованиям воспроизведенных препаратов, которые позволят усовершенствовать и унифицировать подходы к планированию их исследований и клинической разработки.

4. Создана концепция риск-ориентированной стратегии планирования фармакокинетических исследований на основе алгоритма прогнозирования исходов исследований биоэквивалентности. Разработанный алгоритм может использоваться для принятия решений о необходимости подтверждения терапевтической эквивалентности путем проведения сравнительных фармакодинамических или сравнительных клинических исследований воспроизведенных препаратов.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность данной работы базируется на результатах анализа официальных отчетов исследований биоэквивалентности, официальных нормативно-правовых документов, и актуальных научно-практических публикациях. Все исследования биоэквивалентности были выполнены в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, Хельсинкской декларации и законодательством Российской Федерации. Статистическая обработка проводилась с применением прикладных компьютерных статистических программ. Оценивалась степень отклонения данных от нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения для сравнения использовался критерий Стьюдента, в противном случае – критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

1. III конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований ЛС и медицинских изделий» (Санкт-Петербург, июнь 2014 г.);
2. Семинаре ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (Москва, декабрь 2015 г.).
3. Конференции «Исследования лекарственных препаратов: простые и сложные задачи» (Ярославль, февраль 2016 г.);
4. Семинаре ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ «Экспертиза лекарственных средств: процедуры и требования к представляемым материалам» (Москва, май 2016 г.).
5. Всероссийской конференции РегЛек 2016 «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (Москва, ноябрь 2016 г.);
6. Научно-практической конференции РегЛек-ЕАЭС 2017 «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» (Москва, апрель 2017 г.);

7. V конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий» (Санкт-Петербург, июнь 2017 г.);
8. 2-й Международной научно-практической конференции «Исследования лекарственных препаратов: простые и сложные задачи» (Ярославль, октябрь 2017 г.);
9. Научно-практической конференции РегЛек 2017 «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (Москва, ноябрь 2017 г.);
10. Научно-практической конференции РегЛек-ЕАЭС 2018 «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» (Москва, май 2018 г.);
11. Медицинском профессорском форуме «Межотраслевая интеграция и передовые технологии в здравоохранении» (Ярославль, декабрь 2018 г.);
12. III ежегодной научно-практической конференции «Разработка и регулирование лекарств по правилам Евразийского экономического союза» (Москва, март 2019 г.);
13. Научно-практической конференции РегЛек-ЕАЭС 2019 «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» (Москва, апрель 2019 г.);
14. Научно-практической конференции РегЛек 2019 «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств» (Москва, ноябрь 2019 г.);
15. IV ежегодной научно-практической конференции «Разработка, испытания и регулирование лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе: качество и биодоступность воспроизведенных препаратов, экспертиза по стандартам ЕМА/FDA» (Москва, март 2020 г.).
16. VI Международном научном конгрессе «Глобалистика-2020: Глобальные проблемы и будущее человечества» (Москва, май 2020).

Диссертационная работа обсуждена 28 мая 2020 года (протокол №134) на совместном заседании сотрудников кафедр терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, клинической фармакологии, поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии с военно-полевой терапией, госпитальной терапии, терапии педиатрического факультета, управления и экономики фармации, фармакогнозии и фарм. технологии ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России.

Связь задач исследований с проблемным планом.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России «Разработка подходов и требований для оценки биоэквивалентности синтетических высоковариабельных ЛП, препаратов аналогов эндогенных соединений и препаратов с узким терапевтическим

диапазоном» и с темой научно-исследовательской работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России «Разработка и совершенствование научно-методических критериев экспертной оценки, стандартизации и принципов планирования, проведения и оформления результатов исследований отдельных групп лекарственных средств».

Публикации

По результатам выполнения исследований опубликованы 36 печатных работ, из них 14 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов исследований, представляемых на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук, включая 6 работ в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus; 1 глава в научно-практическом руководстве для фармацевтической отрасли, по 3 главы в двух монографиях по клиническим исследованиям лекарственных препаратов, 1 глава в руководстве по экспертизе лекарственных средств.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в информационную систему Минздрава РФ и в работу Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава Российской Федерации (результаты определения взаимозаменяемости воспроизведённых препаратов и определение референтных лекарственных препаратов).

Результаты исследования были использованы для подготовки научно-технической продукции по теме научно-исследовательской работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России «Разработка и совершенствование научно-методических критериев экспертной оценки, стандартизации и принципов планирования, проведения и оформления результатов исследований отдельных групп лекарственных средств» № госрегистрации 115111740005. Разработаны методические рекомендации по планированию и оценке исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов (утверждены 11.12.2015 г.). Материалы изучения возможности применения актуальной научной концепции подтверждения терапевтической эквивалентности для определения взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов с высоковариабельной фармакокинетикой, с узким терапевтическим диапазоном и препаратов аналогов эндогенных соединений внедрены и используются в практической деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ (акт внедрения утвержден 29.12.2017 г.).

Результаты исследования использованы для разработки Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе.

Результаты исследования вошли в две монографии по проведению исследований биоэквивалентности и в монографию по проведению теста «Растворение» в разработке и

регистрации лекарственных средств.

Результаты работы внедрены и используются при планировании и проведении исследований биоэквивалентности ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «Центр научного консультирования», ООО «Экзакте Лабс», ООО «Квинта-Аналитика Ярославль».

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России. Разработаны методические учебные пособия по планированию и оценке исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов аналогов эндогенных соединений.

Калькулятор расчета прогноза результатов исследований биоэквивалентности, в виде программы для ЭВМ, внедрен в работу ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «Центр научного консультирования», ООО «Экзакте Лабс».

Личный вклад соискателя

Автор определил основное направление исследования, цель и сформулировал задачи для ее достижения. Автором лично проведен анализ национальных и зарубежных нормативных документов регулирующих процедуру планирования и оценки исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных с позиций оценки их взаимозаменяемости по отношению к референтным лекарственным препаратам, критически оценены и систематизированы подходы к оценке особых категорий воспроизведенных препаратов в РФ и за рубежом, разработаны алгоритм и методологические принципы проведения оценки результатов исследований биоэквивалентности. Автор лично занимался обработкой первичной документации в виде наборов данных о концентрациях ЛС, дизайне и прочих характеристиках исследований биоэквивалентности, провел анализ и обобщил результаты. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка, подготовлены методические рекомендации и учебно-методические пособия, публикации и ряд сообщений на ведущих научно-практических конференциях федерального и регионального уровней. Автором выполнены самостоятельно иллюстративно-табличный материал и написание диссертации. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования: от планирования, постановки задач, до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику. Опубликованные работы отражают все ключевые моменты

концепции, предложенной автором.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 1 главы с 5 подглавами с изложением результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и 9 приложений.

Работа изложена на 450 страницах машинописного текста, содержит 236 таблиц, 57 рисунков и 3 схемы. Список литературы включает 463 источника, в т.ч. 83 источника отечественной и 380 источников зарубежной литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Концепция исследований биоэквивалентности и основные понятия

По данным ряда отечественных авторов, фармацевтический рынок Российской Федерации развивается в основном за счет воспроизведенных препаратов, их доля составляет около 80-95 % [28, 82]. Россия занимает 3 место после Китая и Индии по объему воспроизведенных препаратов на рынке [6].

В связи с этим возникают проблемы связанные с оценкой их эквивалентности в сравнении с референтными ЛП [6, 30, 63].

Учитывая дороговизну референтных ЛП данные вопросы имеют важное социальное и экономическое значение [17, 23, 26, 195]. Воспроизведенные ЛП дешевле референтных, что выгодно как государству, так и больным [195, 329, 363]. Огромное значение занимают вопросы подтверждения того, что воспроизведенный ЛП удовлетворяет всем актуальным стандартам качества, обладает эквивалентной безопасностью и эффективностью по отношению к референтному ЛП с целью «взаимозаменяемости» дорогого ЛП на дешевый [26, 136, 149, 154, 181]. По данным зарубежных научных публикаций, большинство воспроизведенных препаратов для регистрации оценивают в сравнительных фармакокинетических исследованиях [87, 104, 105, 113, 114, 117, 123, 139, 140, 143, 147].

В Российской Федерации для целей импортозамещения приняты стратегические государственные программы развития фармацевтической промышленности, лекарственного обеспечения населения и развития конкуренции в здравоохранении. Одними из ключевых задач данных программ является совершенствование нормативно-правового государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств, ускорение выхода на рынок отечественных воспроизведенных препаратов с целью обеспечения доступа населения к новым качественным, эффективным и безопасным лекарственным препаратам, а также создание системы взаимозаменяемости лекарственных препаратов [34, 36, 37].

Проблема «замещения» или «взаимозаменяемости» ЛП в настоящее время широко и активно обсуждается на самых разных уровнях и во многих ведомствах Российской Федерации (Минздрав, Федеральная антимонопольная служба, Минпромторг, Минэкономразвития). Она затрагивает как чисто терапевтические, так и социально-экономические вопросы [26, 39, 80, 81]. В России концепция «взаимозаменяемости» введена на законодательном уровне с 2015 г., согласно поправкам к Федеральному закону №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Согласно Федеральному закону, решение о взаимозаменяемости ЛП принимается Минздравом России на основании

заключения комиссии экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при государственной регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации, либо при внесении изменений в нормативные документы уже зарегистрированного лекарственного препарата, либо при проведении повторной оценки взаимозаменяемости [39]. Тем не менее, разработка современной системы определения взаимозаменяемости ЛП остается не до конца реализованной [5, 25, 32, 39]. Подтверждением чему являются законодательные инициативы, направленные на уточнение и совершенствование процедуры определения взаимозаменяемости (Закон № 475-ФЗ от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» (в части совершенствования порядка определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения)) [74].

Проблемы определения взаимозаменяемости в России связаны с необходимостью проведения повторной оценки взаимозаменяемости [39], т.к. большинство ранее проведенных исследований, как правило, не соответствуют актуальным требованиям, и подобная повторная оценка является весьма спорной с позиций современных подходов к экспертизе лекарственных средств. Так некоторые лекарственные препараты, признанные ранее биоэквивалентными, могут оказаться на самом деле не биоэквивалентными в настоящий момент времени, т.к. сейчас выделяют особые категории лекарственных средств, для которых требуются новые подходы к доказательству их биоэквивалентности, не соответствующие ранее действующим [7, 16].

В основе зарубежной концепции «взаимозаменяемости» лежит принцип терапевтической эквивалентности – «только терапевтически эквивалентные препараты могут быть взаимозаменяемыми» [8, 116, 162, 173, 182, 196, 322, 461]. Остальные критерии взаимозаменяемости лежат в социально-экономической и политической плоскостях [17, 25, 80, 413]. Стоит также отметить, что под определением «терапевтической эквивалентности» в России и за рубежом, имеются ввиду несколько разные понятия. Так, за рубежом это понятие шире и не ограничивается проведением клинического исследования для выявления одинаковых свойств препаратов, согласно определениям, содержащимся в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и поправках к Федеральному закону (ФЗ №429-ФЗ от 22.12.2014) [72, 73, 80, 173, 182, 461]. Поэтому для внедрения концепции «взаимозаменяемости» в России требуются доработка данных определений с учетом общепринятых научно-обоснованных подходов [5, 25, 26, 80, 94, 173, 322,].

В настоящей работе будут проанализированы зарубежные принципы

«взаимозаменяемости» ЛП с позиций проведения экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, а именно принципы подтверждения терапевтической эквивалентности.

Понятие терапевтической эквивалентности в первую очередь присуще мультиисточниковым (воспроизведенным) ЛП [98, 127, 322]. В Российской Федерации (РФ), официальным термином, обозначающим такие препараты, является «воспроизведенный лекарственный препарат». Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» дает следующее определение:

«Воспроизведенный лекарственный препарат - препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному препарату подтверждена соответствующими исследованиями», которое не является полным и достаточно характеризующим дженерические/мультиисточниковые препараты по сравнению с определениями принятыми ведущими мировыми регуляторами [72].

Более того, в Федеральном законе №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» введено понятие «референтный препарат», которое заменяет понятие «оригинальный препарат».

«Референтный лекарственный - препарат, который впервые был зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических и клинических исследований лекарственного препарата, проведенных в соответствии с требованиями Федерального закона от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) препарата». Таким образом, взаимозаменяемость воспроизведенного препарата должна определяться по отношению к референтному, которым, в свою очередь, может оказаться и неоригинальный лекарственный препарат.

Закон № 475-ФЗ от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» (в части совершенствования порядка определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения) возвращает термин «оригинальный лекарственный препарат», таким образом законодательные нормы приближены к нормам разработанным в рамках Евразийского экономического союза и к зарубежным требованиям (США, ЕС) [74].

Следует отметить, что сопоставимость по качеству, безопасности и эффективности — есть научная модель, именуемая терапевтической эквивалентностью, а «взаимозаменяемость» — есть производная от этой модели. Терапевтическую эквивалентность признают на основании научных критериев, а взаимозаменяемость — исходя из сложившейся социально-экономической обстановки [5, 25, 26, 85, 119].

Подходы доказательства терапевтической эквивалентности в России отличны от международных [80]. В связи с этим актуальна гармонизация подходов по вопросам подтверждения терапевтической эквивалентности. В частности, это требуется для особых категорий ЛП (необходимы отдельные критерии подтверждения терапевтической эквивалентности). В данной работе к *«особым категориям лекарственных препаратов»* мы относим лекарственные препараты с высокой вариабельностью [98, 168, 246, 408, 419, 445], препараты с узким терапевтическим диапазоном [158, 238, 240, 407] и препараты – аналоги эндогенных соединений [1, 42, 54, 381].

Одним из главных критериев для подтверждения терапевтической эквивалентности за рубежом является доказательство их биоэквивалентности [5, 25, 80, 94, 322, 415].

Максимально полно требования к доказательству терапевтической эквивалентности описаны в США (FDA).

Согласно подходу FDA терапевтически эквивалентными признаются те лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим общим критериям [94]:

- они являются фармацевтическими эквивалентами в силу, идентичного содержания одинаковой фармацевтической субстанции в одинаковой лекарственной форме при одинаковом пути введения, соответствия фармакопейным или иным действующим стандартам по дозировке, качеству, чистоте и подлинности;

- они являются биоэквивалентными, то есть:

в отношении них отсутствуют известные или потенциальные причины *не* биоэквивалентности (например, водные растворы для внутривенного введения заведомо признаются биоэквивалентными) и они удовлетворяют приемлемым стандартам *in vitro* (биоэвейвер) **или**

при наличии таких известных или потенциальных причин они удовлетворяют надлежащим стандартам биоэквивалентности (т.е. проведены исследования биоэквивалентности);

- подтверждена их безопасность и эффективность;

- они сопровождаются правильной (обоснованной) информацией о лекарственном препарате в его инструкции по применению;

- они производятся в соответствии с текущими правилами надлежащей

производственной практики (GMP).

Согласно подходам США [107], Европейского Союза [236] и ряда других стран [135, 167, 202, 203, 322] биоэквивалентность можно подтвердить с помощью следующих методов:

- сравнительные ФК исследования,
- сравнительные ФД исследования *in vivo*,
- сравнительные клинические исследования,
- сравнительные *in vitro* исследования [161, 415, 434];
- тест сравнительной кинетики растворения,
- «biowaiver» на основании БКС (принадлежность фармацевтической субстанции I или III классу по данной системе) [110, 145, 194, 220, 221],
- наличие подтвержденной *in vitro–in vivo* корреляции [144, 170, 249].

Большинство исследований подтверждения терапевтической эквивалентности за рубежом проводятся как сравнительные фармакокинетические исследования [361, 362, 375, 379, 380, 389, 390, 398, 429, 453], однако высока доля и исследований *in vitro* [71, 70, 221, 273, 290, 320, 384, 422, 442].

В последнее время в Российской Федерации ситуация в отношении как подходов к разработке исследований БЭ, так и в оформлении и предоставлении их результатов (особенно отечественных производителей) во многом улучшилась. Протоколы сравнительных ФК исследований биоэквивалентности *in vivo* и отчетность по ним все чаще соответствуют современным международным научным представлениям и не вызывают нареканий [1]. Однако за рубежом, как указано выше, исследования биоэквивалентности не ограничиваются изучением только сравнительной фармакокинетики *in vivo*, они, как правило, включают в себя и сравнительные исследования ФД, клинической эффективности, а также исследования *in vitro* [80, 94]. Так в ряде случаев некоторые воспроизведенные ЛП могут регистрироваться на основании ограниченных *in vivo* исследований БЭ или вообще без их проведения [80, 110, 144, 145, 170, 194, 220, 221, 249]. Данная процедура за рубежом называется «biowaiver» [415, 434]. Также «biowaiver» может применяться в случае значимых пострегистрационных изменений, требующих подтверждения эффективности и безопасности лекарственных средств *in vivo*. В Российской Федерации регистрация ЛП или внесение изменений в регистрационное досье по такой упрощенной процедуре пока невозможны без соответствующих изменений в нормативно-правовом поле обращения лекарственных средств. Согласно проекту Закона № 475-ФЗ от 27.12.2019 года «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных

средств»», он был призван разрешить данные проблемы, однако в окончательной версии.

В то же время, несмотря на улучшение общей ситуации в отношении исследований БЭ сравнительной ФК *in vivo*, нередко, при подготовке протокола клинического исследования, остаются неосвещенными возможные проблемы с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью ключевых параметров ФК [43, 44]. В связи с этим трудно оценить правильность, как выбора количества здоровых добровольцев, так и критериев БЭ ЛП [43].

По данным Американского регулятора обращения лекарственных средств «Администрации по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США» (FDA) за период 2003-2005 гг. 11% поступающих на регистрацию новых воспроизведенных препаратов оказались высоко вариабельными; 61% рассмотренных высоко вариабельных препаратов были признаны высоко вариабельными в связи с характеристиками самого лекарственного вещества, и 19,5% были признаны высоко вариабельными из-за особенностей готовой ЛФ, а именно из-за вариабельности характеристик растворения ЛФ. Высоко вариабельные лекарственные средства наиболее часто встречались в следующих фармакологических классах: ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы «медленных» кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [98].

Также важное значение имеет и оценка БЭ ЛП с узким терапевтическим диапазоном, т.к. последние требуют более жесткого подхода для доказательства БЭ в сравнении с обычными ЛП [236, 240, 448]. Хотя такие проблемы с ЛП встречаются не часто в практике ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, они имеют место быть, и также содержат ошибки и неточности при разработке дизайна исследований и предоставляемой отчетности [45, 46].

Существует также и проблема некорректной разработки дизайна исследований сравнительной ФК *in vivo* препаратов – аналогов эндогенных соединений, учитывая, что в исследуемых биологических жидкостях могут присутствовать эндогенные концентрации вещества, которые не были взяты в расчет при проведении *in vivo* исследования или этот расчет был сделан не по правилам [1, 42, 54, 83, 381].

В этой ситуации выявление ЛП или фармакотерапевтических групп с высокой вариабельностью, а также выявление ошибок в дизайне сравнительных исследований ФК *in vivo* таких препаратов и препаратов - аналогов эндогенных соединений или препаратов с узким терапевтическим диапазоном, может явиться одним из важных механизмов к гармонизации принципов «терапевтической эквивалентности» ЛП в России с зарубежной концепцией, особенно для подобных особых категорий лекарств. И позволит предложить как системные, так и частные подходы к решению проблемных вопросов по подготовке дизайна исследований ФК эквивалентности *in vivo*, и отчетности по ним, для высоко

вариабельных препаратов, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов аналогов эндогенных соединений в рамках гармонизации нормативно-правового поля сферы обращения лекарственных средств с международными стандартами.

Это, с одной стороны, позволит облегчить работу экспертной организации в плане снижения требований к объёму необходимых исследований (включая размер выборки участников) с целью доказательства терапевтической эквивалентности препаратов. С другой стороны, позволит разработчикам оптимально планировать программу развития препарата и избежать ошибок в процессе разработки препарата.

Одной из проблем исследований БЭ, обсуждаемых в настоящее время, также является определение гендерных различий в фармакокинетике между воспроизведенными и референтными препаратами, которые могут быть обусловлены особенностями ЛФ воспроизведённого препарата [50, 120, 231, 191, 192, 233, 232, 299, 325]. Например, различия состава вспомогательных веществ могут привести к значимым различиям ФК у мужчин и женщин исследуемого и референтного препаратов [176]. И в случае проведения исследования БЭ только в популяции субъектов одного пола, данные различия могут быть не выявлены, что в итоге может привести к недостаточной эффективности воспроизведённого препарата у другой популяции субъектов [387]. Подобные различия могут быть выявлены в рамках дополнительных статистических оценок результатов исследований БЭ [52]. В связи с этим не вызывает сомнения в актуальности разработка алгоритма дополнительной оценки гендерных различий в рамках проведения исследований БЭ и реализовать его в рамках анализа взаимозаменяемости воспроизведённых ЛП.

Известно, что успех исследования биоэквивалентности зависит от правильного статистического планирования биоаналитического исследования [63]. Существует прямая связь между количеством субъектов, включенных в исследование, внутрииндивидуальной вариабельностью лекарственных препаратов и мощностью исследования [130, 273, 420]. Чем выше внутрииндивидуальная вариабельность исследуемых препаратов, тем больше количество субъектов исследования требуется для достижения адекватной мощности результатов исследования [95, 125, 130].

Поэтому при планировании исследований биоэквивалентности в настоящее время принято опираться на данные ранее проведенных исследований, а именно на значения внутрииндивидуальной вариабельности, с помощью которых можно спрогнозировать требуемый объем выборки [95, 125, 130, 273].

Вместе с тем, известны случаи, когда для некоторых лекарственных препаратов либо не удастся подтвердить биоэквивалентность в фармакокинетических исследованиях, либо для этого требуются чрезмерные затраты на проведение исследования, даже с учетом

возможности их сокращения путем использования повторного дизайна исследований [350, 437]. В таких случаях проводят либо исследования по фармакодинамическим конечным точкам, либо исследования терапевтической эквивалентности [35, 94, 236, 322].

Например, в «Orange book» Американского регулятора обращения лекарственных средств имеется перечень зарегистрированных лекарственных препаратов, для которых имеются доказательства биоэквивалентности, или такие данные отсутствуют. Согласно данным 2020 года, для 12 лекарственных препаратов биоэквивалентность не была подтверждена [94]. В этот перечень вошли препараты со следующими международными непатентованными наименованиями (метилтестостерон, циклоспорин, эритромицин, эстрадиол, фенофибрат, габапентин, изотретионин, метилфенидат, пропранолол, дилтиазем, топирамат, пропилтиоурацил). Стоит отметить, что большинство из этих препаратов были в лекарственных формах с модифицированным высвобождением, для которых предъявляются более строгие требования к доказательству биоэквивалентности [108, 239, 243, 388].

В настоящее время имеется тенденция к увеличению разработки лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, например: пролонгированного высвобождения, отсроченного высвобождения (покрытых кишечнорастворимой оболочкой) [204, 261, 274, 286, 288, 394].

Спрогнозировать результаты фармакокинетического исследования, опираясь только на данные внутрииндивидуальной вариабельности, с достаточной степенью точности не представляется возможным. Разрабатываются различные подходы к прогнозированию фармакокинетики ЛС, однако они не гарантируют успеха исследования [141, 186, 249, 281, 316, 317, 395, 431, 457, 459]. В связи с этим важной задачей является поиск новых прогностических факторов, которые могли бы с приемлемой чувствительностью и специфичностью прогнозировать результат исследований биоэквивалентности. Отрицательный прогноз, будет говорить о нецелесообразности проведения сравнительного фармакокинетического исследования в пользу выбора проведения сравнительного исследования по фармакодинамическим точкам или терапевтического исследования биоэквивалентности.

Также результаты нашего исследования позволят отработать алгоритм для создания обновляемых перечней лекарственных средств, для которых будет подтверждена терапевтическая эквивалентность (наподобие «Оранжевой книги» в США) [94, 430].

Вместе с этим, актуальной является разработка «препарат-специфичных руководств» которые будут содержать ключевые особенности крайне важные при планировании исследований БЭ воспроизведенных препаратов, например, данные по

коэффициенту внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra} более или менее 30%), т.к. от данного коэффициента зависит как выбор самого дизайна исследования, так и определение необходимого размера выборки; данные о рекомендуемом препарате сравнения; данные об объеме исследований для дополнительных дозировок; оптимальные схемы отбора образцов крови; оптимальные методы количественного определения лекарств [48, 51, 57, 71, 182, 183].

Согласно Федеральному закону №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. (далее Закон) «воспроизведенный лекарственный препарат - лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями» (пункт 12, статья 4) [72].

Для регистрации воспроизведенных препаратов (за исключением препаратов, указанных в пунктах 9 и 10 статьи 18 Закона) необходимо провести либо исследование терапевтической эквивалентности, либо исследование биоэквивалентности. Как правило, с позиций экономии средств и времени, проводят исследования биоэквивалентности, также это обосновано и более высокой чувствительностью этих исследований к выявлению различий между препаратами [46, 222].

Согласно пункту 45, статьи 4 Закона - исследование биоэквивалентности - вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, количества лекарственного препарата, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке, соответствующих форме и дозировке референтного лекарственного препарата [72].

Таким образом, под исследованием БЭ подразумевается сравнительное фармакокинетическое исследование *in vivo*.

За рубежом для ряда лекарственных средств можно подтвердить биоэквивалентность в исследованиях *in vitro* путем проведения сравнительного теста кинетики растворения [68, 27, 41, 144, 145, 170, 194, 220, 221, 249]. Процедура «biowaiver» широко применяется при регистрации лекарственных препаратов [91, 90, 241, 293, 310, 340, 404, 442, 462]. Довольно часто применяет процедура на основе оценки принадлежности лекарственного средства по Биофармацевтической классификационной системе [251, 275,

454]. Несмотря на мощную регуляторную систему таких стран, как США и стран входящих в ЕС, проблема воспроизведенных лекарственных препаратов остается актуальной [171, 212, 378, 424, 425], особенно в случае их применения у детей, в трансплантологии и для лечения других социально значимых заболеваний [234, 250, 257, 303, 304, 314, 328, 353, 360, 368, 369, 374].

Успех исследования ФК эквивалентности во многом определяется правильной разработкой готовой ЛФ воспроизведённого препарата и грамотным планированием исследования. ФК параметры, а значит, и общий вывод исследования, напрямую зависят от качества исследуемого воспроизведенного препарата [99, 115, 185, 223, 230, 276, 352, 406], выбора популяции (раса, пол, возраст, особенности метаболизма, наличие сопутствующих заболеваний) и условий проведения исследования (натощак, после приема пищи, в специальных условиях (например, в темноте)) [158, 159, 164, 190, 225, 228]. В целом для воспроизведенных препаратов уже сформулированы усредненные требования и рекомендации (в том числе рекомендации FDA и EMA) по проведению исследований БЭ [108, 236]. При отсутствии специальных показаний и ограничений исследования проводят у здоровых добровольцев. Перед исследованием следует определиться с исследуемой дозировкой воспроизведенного ЛП, подобрать наиболее репрезентативные серии воспроизведенного и референтного препарата, выбрать условия приёма пищи (натощак, или после приема пищи) [166, 284, 291, 297, 343, 382, 410, 426, 428, 441].

Вывод о биоэквивалентности референтного препарата и воспроизведенного формулируется на основе границ доверительных интервалов для ФК параметров. Таким образом, итоговый вывод об успехе или провале всего исследования определяется посредством статистического анализа [131, 132].

Для оценки биоэквивалентности применяются различные подходы: оценка биоэквивалентности в среднем [150, 157, 169, 349, 384], популяционная биоэквивалентность [122, 126, 313, 349] и индивидуальная биоэквивалентность [103, 313, 349].

1.1.2 Основные фармакокинетические параметры

В исследованиях БЭ ключевыми параметрами являются AUC_{0-t} (площадь под кривой «концентрация - время» до последней точки отбора), $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация - время», экстраполированная до бесконечности) и C_{max} (максимальная плазменная концентрация действующего вещества). При определенных условиях достаточно определения AUC , усеченной в точке 72 ч (AUC_{0-72}). Дополнительно определяются константа скорости элиминации (k_{el} или λ_z) и период полувыведения ($t_{1/2}$) [24, 35, 96, 200, 236]. Существуют разные модели расчета фармакокинетических параметров,

использующие компартментную или некомпартментную модель [255].

Максимальное значение концентрации лекарственного средства в плазме крови C_{max} .

Для получения наиболее информативных значений ФК параметров C_{max} и t_{max} следует чаще отбирать пробы крови во время предполагаемой фазы абсорбции лекарственного вещества и достижения его максимальной концентрации. Редкий отбор проб может оказать критическое влияние на результаты оценки биоэквивалентности [61]. Для планирования адекватного дизайна исследования необходимо обладать информацией о времени достижения максимальной концентрации анализируемого вещества: в фазе абсорбции (первоначального возрастания концентрации) должно быть не менее 3 точек отбора проб, в области достижения максимума стоит предусмотреть как можно более частый отбор проб. Для исследования веществ, присутствующих в организме человека до приема ЛП, следует запланировать отбор проб для определения эндогенного уровня [53]. Для препаратов с УТД параметры C_{max} и T_{max} имеют ключевое значение при сравнении исследуемого и референтного препарата [373, 372].

Для правильного выбора отмывочного периода следует использовать значения не менее 5-6 периодов полувыведения. В случае чрезмерно короткого отмывочного периода возникает опасность обнаружения исследуемого вещества в нулевой пробе во втором периоде (или дальнейших) исследования. При этом если концентрация вещества в нулевой пробе у некоторого добровольца превысит 5% от максимальной концентрации для данного добровольца в рассматриваемом периоде, данный субъект должен быть исключен из анализа (за исключением исследований ЛП АЭС) [53, 236].

По данной причине особое внимание необходимо уделять отмывочному периоду в исследовании препаратов, для которых характерна энтерогепатическая циркуляция, обеспечивающая циклическое поступление вещества в кровоток (например, для урсодезоксихолиевой и микофеноловой кислот, капецитабина и многих других [15, 75, 53, 83]. Это будет проявляться в виде нескольких пиков на фармакокинетической кривой: после первого спада концентрации в фазе элиминации возникает дополнительный подъем (второй пик) [53, 75]. При неадекватном планировании отмывочного периода в нулевой точке отбора проб при этом может детектироваться значительная концентрация. Кроме того, для таких веществ определение некоторых ФК параметров как, например, λ_z , $AUC_{0-\infty}$ и $t_{1/2}$, может представлять существенную проблему [53].

Время достижения максимальной концентрации лекарственного средства в плазме крови t_{max} .

t_{max} — время соответствующее первому моменту отбора проб с максимальным

значением концентрации лекарственного средства C_{max} . Сравнение референтного и исследуемого препаратов по t_{max} обычно не требуется, однако, если быстрое начало действия лекарственного препарата является клинически важным либо может быть связано с развитием нежелательных реакций, между исследуемым и референтным препаратами не должно быть значимых отличий. Для сравнения по данному параметру необходимо использовать непараметрические статистические критерии оценки [67].

Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» AUC_{0-t}

В отличие от параметров t_{max} и C_{max} , в определении параметра AUC присутствует неоднозначность. Во-первых, это связано со способами расчета площади под ФК кривой: можно использовать метод простых трапеций, логарифмических трапеций или их комбинацию [53, 75]. Поскольку терминальная часть кривой хорошо описывается экспоненциальной зависимостью, метод аппроксимации фазы элиминации экспоненциальной функцией вида $k \cdot e^{-\beta t}$, где k и β – некоторые константы, а t – время, представляется более точным. При этом площадь под кривой рассчитывается через логарифмы концентрации (метод логарифмических трапеций). Комбинация двух методов (т.н. метод «linear-up/log-down», имплементированный во многие программы) использует до достижения максимальной концентрации метод простых трапеций, после – логарифмических [53]. В настоящее время существует достаточно широкий спектр статистических программ, позволяющих провести анализ фармакокинетических параметров и последующую оценку эквивалентности. Среди наиболее известных можно указать Phoenix WinNonLin[®], SAS[®], Statsoft Statistica[®], IBM SPSS[®], Kinetica[®], а также различные модули пакета статистических программ R) [67]. К сожалению, необходимо констатировать отсутствие аналогичных валидированных отечественных программ. В целом расчет ФК параметров можно выполнить и в программе Microsoft Office Excel (любой версии) использовав специальные готовые расширения или с помощью создания соответствующих формул.

Определение и способ расчета ФК параметров должны быть чётко описаны в протоколе исследования [53, 391]. Неоднозначность в формулировках может привести к некорректным значениям, вплоть до провала исследования. Было отмечено, что разница в определении AUC_{0-t} играет существенную роль в выводах всего исследования [53, 335]. В частности, для AUC_{all} условие $AUC_{0-t} \geq 80\% AUC_{0-\infty}$ может быть выполнено, тогда как для AUC_{last} – нет (в определение $AUC_{0-\infty}$ входит именно AUC_{last}). Указанное условие описывает критерий достаточности длительности наблюдения. Для соблюдения данного условия продолжительность отбора проб должна составлять не менее 4-х периодов полувыведения [53]. При условии, что $AUC_{0-t} < 80\% AUC_{0-\infty}$, в качестве основного фармакокинетического

параметра должен использоваться параметр AUC_{0-t} [53].

В случае если отбор проб ограничивается значением 72 ч, что, как правило, достаточно для препаратов с немедленным высвобождением действующего вещества [236], независимо от длительности периода полувыведения, вместо AUC_{0-t} используется параметр AUC_{0-72} – площадь под фармакокинетической кривой от нуля до 72 ч. Значения этого параметра численно равно AUC_{all} , если последняя точка отбора проб – 72 ч. Однако при наличии отклонений во времени отбора проб или при отсутствии одной или нескольких последних проб, значения AUC_{all} и AUC_{0-72} будут различаться, поскольку в последнем случае кривая аппроксимируется до точки 72 ч [320].

1.1.3 Препарат сравнения

В качестве препарата сравнения должен использоваться референтный лекарственный препарат.

Согласно Федеральному закону от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»»:

«референтный лекарственный препарат – лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями части 3 статьи 18 настоящего Федерального закона, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата» [73].

Министерство здравоохранения с 1 января 2018 г. публикует на своем информационном портале список референтных препаратов, которые возможно использовать в качестве препаратов сравнения, в том числе в исследованиях БЭ.

При исследовании воспроизведенного (гибридного) лекарственного препарата или внесении изменений и дополнений в регистрационное досье ЛП в части действующих веществ, дозировки, ЛФ и пути введения, исследуемый ЛП сравнивают с соответствующей лекарственной формой и дозировкой референтного ЛП. Если референтный ЛП на рынке представлен в нескольких ЛФ, в качестве референтного ЛП рекомендуется использовать ту из них, в виде которой он был впервые зарегистрирован и которая использовалась в клинических исследованиях для подтверждения его эффективности и безопасности [207, 341, 347, 351, 355, 359].

Выбор референтного ЛП должен быть также обоснован с учетом результатов количественного определения содержания действующего вещества и данных о его

растворении [35]. В серии исследуемого ЛП для исследования БЭ, количественное содержание действующего вещества (установленное с помощью аналитической методики, предложенной для стандартных испытаний качества исследуемого препарата, включенной в нормативную документацию (НД)) не должно отличаться более чем на 5% от серии референтного ЛП; при тесте сравнительной кинетики растворения (ТСКР) должен быть продемонстрирован сопоставимый профиль высвобождения действующего вещества между сериями исследуемого и референтного препаратов для исследования БЭ [35]. При выборе серии референтного ЛП для исследования БЭ рекомендуется изучить несколько серий референтного ЛП [24, 35, 236].

1.1.4 Исследуемые дозировки

Как правило, в исследованиях БЭ изучается одна дозировка исследуемого препарата (наибольшая). Однако для этого должны быть соблюдены определенные правила:

1. ФК действующего вещества должна быть линейна в диапазоне дозировок исследуемого препарата;
2. производственный процесс ЛП с различными дозировками должен быть одинаковым;
3. качественный состав ЛП с различными дозировками должен совпадать;
4. состав ЛП с различными дозировками должен быть количественно пропорционален, либо должны быть соблюдены условия, описанные в Руководстве по экспертизе, том 1, глава 7;
5. результаты ТСКР демонстрируют эквивалентность кинетики растворения дополнительных дозировок в сравнении с дозировкой, для которой БЭ подтверждена [24, 35, 236].

При невыполнении данных правил требуется проведение нескольких исследований БЭ для различных дозировок.

Подробные с правила выбора дозировок приводятся в следующих документах: Руководство по экспертизе лекарственных средств, том 1, глава 7, ГОСТ Р 57679–2017 «Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» и Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза[10, 24, 35].

1.1.5 Статистическая гипотеза в исследовании биоэквивалентности

В отличие от других исследований эквивалентности, нулевая гипотеза H_0 в исследованиях БЭ предполагает наличие, а не отсутствие различий между препаратами, то есть «бионеэквивалентность». Гипотеза формулируется в отношении сравниваемых параметров: $H_0: \mu_T/\mu_R < Q_1$ или $\mu_T/\mu_R > Q_2$, где Q_1 и Q_2 – нижняя и верхняя принятые

допустимые границы БЭ, а μ_T и μ_R – генеральные средние показателя для тестируемого препарата и препарата сравнения соответственно. Альтернативная гипотеза предполагает наличие БЭ: $H_A: Q_1 \leq \mu_T / \mu_R \leq Q_2$ [49, 67].

Распределение основных ФК параметров, максимальной концентрации, C_{max} , и площади под ФК кривой AUC_{0-t} , как правило, не является нормальными. Планирование исследований и статистическую оценку конечных ФК параметров принято проводить в предположении о «лог-нормальном» распределении этих параметров. При этом отношение генеральных средних μ_T / μ_R заменяется на разность соответствующих логарифмов: $\ln \mu_T - \ln \mu_R$, тогда среднее арифметическое для разностей логарифмов будет соответствовать среднему геометрическому для отношений параметров в исходных единицах [24, 236]. Для логарифмически преобразованных данных границы доверительного интервала симметричны относительно нуля. Логарифмирование позволяет линеаризовать финальный участок кривой.

Подтверждение БЭ означает, что границы доверительного интервала должны находиться полностью внутри допустимого диапазона [256, 267, 271, 270, 279, 278, 296, 298, 302, 307, 326, 336, 339]. Напротив, подтверждение «небиоэквивалентности» (истинная «небиоэквивалентность») – это ситуация, когда границы доверительного интервала лежат полностью за границами допустимого диапазона. Все другие ситуации, когда одна из границ доверительного диапазона выходит за допустимые рамки, не означают, что не биоэквивалентность доказана (см. рис.1). В таких случаях можно лишь сделать вывод, что биоэквивалентность в рамках данного исследования подтвердить не удалось. При этом не исключается вероятность, что при повторном исследовании данных препаратов, спланированном с учетом возможных ошибок предыдущего, биоэквивалентность всё-таки подтвердится.

Рисунок 1.
Зависимость вывода и границ 90% доверительного интервала.



Примечание: Δ_1 и Δ_2 – верхняя и нижняя граница допустимого диапазона (в тексте Q_1 и Q_2); α – ошибка первого рода; β – ошибка второго рода; CI – доверительный интервал; голубой прямоугольник – биоэквивалентность подтверждена, красный прямоугольник – не подтверждена (мощность исследования менее 80% в установленных границах доверительного интервала CI (1- β CI)); серый прямоугольник – биоэквивалентность не подтверждена, но эквивалентность можно подтвердить в дополнительном исследовании.

В соответствии со стандартной терминологией в статистике выделяют ошибку первого рода и ошибку второго рода: под ошибкой первого рода понимают ошибочное заключение о биоэквивалентности препаратов, под ошибкой второго рода – ошибочное заключение об отсутствии биоэквивалентности (см. схему 1) [53]. Ошибка первого рода (α) связана с риском потребителя – выход на рынок некачественного препарата, и жестко закреплена на уровне не более 5%. Ошибка второго рода (β) связана с риском производителя – не выход на рынок качественного препарата. Величина $(1-\beta)$ называется мощностью исследования и обычно устанавливается на уровне 80%. Расчет мощности исследования после его проведения, так называемой апостериорной мощности, является избыточным [35, 53, 95].

Схема 1.

Ошибки первого и второго рода в исследованиях биоэквивалентности [49, 53].

	Нулевая гипотеза отклонена	Нулевая гипотеза не отклонена
Препараты биоэквивалентны	Верно	Ошибка второго рода (β)
Препараты небиоэквивалентны	Ошибка первого рода (α)	Верно

Ключевым параметром при планировании дизайна исследования БЭ является объем выборки. Если размер выборки будет недостаточен, то высока вероятность, что мощность исследования в 80% не будет достигнута и одна из границ полученного 90% доверительного интервала не попадет в допустимый диапазон, хотя препараты на самом деле биоэквивалентны [371].

Для принятия решения о БЭ в настоящее время проводится процедура статистической оценки на основе двух односторонних тестов (TOST), ее свойства и значение подробно описаны в работе Драницыной М.А. [14].

1.1.6 Оценка размера выборки для стандартных исследований

В настоящее время существует множество возможностей для расчета размера выборки в клинических исследованиях, успешно реализуемых в различных статистических программах [177, 330, 346, 357, 403]. Стоит отметить, что объем выборки — это всегда ориентировочная оценка. Точный расчет по формуле принципиально не реализуем, а часть исходных параметров является предположением или оценкой [451]. Результат оценки зависит от перечисленных ниже основных параметров. В качестве субъектов исследований в большинстве случаев должны быть здоровые добровольцы [258].

1). Допустимые границы доверительного интервала для рассматриваемого фармакокинетического параметра (Q_1 , Q_2). Как правило, в большинстве клинических исследований допустима разница между эффективностью препаратов не более 20%; в исследованиях биоэквивалентности эффективность заменяется значениями основных фармакокинетических параметров. Границы допустимого диапазона для отношений этих

параметров в большинстве случаев составляют 80,00%–125,00% [53]. Диапазон несимметричен относительно 100%, но после логарифмической трансформации он становится симметричен относительно нуля: $\ln 0,8 = -\ln 1,25 \approx -0,22314$. Для препаратов с УТД границы для одного или обоих основных фармакокинетических параметров должны быть уже и составлять 90,00 – 111,11% (диапазон также симметричен для логарифмически преобразованных данных) [35, 236]. Согласно рекомендациям FDA, границы для препаратов с узким терапевтическим диапазоном могут масштабироваться и быть более или менее диапазона 90,00 – 111,11%, но не более 80,00 – 125,00% [108, 129]. Для препаратов, характеризующихся высокой вариабельностью одного или нескольких фармакокинетических параметров, границы доверительных интервалов могут быть расширены в соответствии с методами SABE (Scaled Average Bioequivalence Approach) или ABEL (Average Bioequivalence with Expanding Limits) [108, 236, 198, 253, 285, 417, 418].

Также в литературе описаны и иные способы сравнения ФК параметров [412], но до настоящего времени используется сравнение в 90% границах. Весьма затрудняют оценку, т.н. отсутствующие данные, которые могут привести к разбалансировке исследования (разное количество субъектов с группам исследования), что требует особенностей анализа данных [294, 295].

2). Потребительский риск (α). В настоящее время считается, что риск потребителя должен быть не более 5% ($\alpha=0,05$). Нулевая гипотеза разбивается на два односторонних теста ($\mu_T/\mu_R < Q_1$ или $\mu_T/\mu_R > Q_2$). Поскольку граница одностороннего 95%-ного доверительного интервала совпадает с соответственно верхней или нижней границей 90%-ного двустороннего, доказательство биоэквивалентности опирается на вычисление двусторонних 90%-ных доверительных интервалов для отношения средних геометрических основных ФК параметров [323].

3). Мощность исследования (β). При оценке выборки мощность обычно устанавливается на уровне 80%, что означает, что риск разработчика (производителя) составляет 20% [53]. Отсюда следует достаточно парадоксальный вывод – теоретически каждое пятое исследование ($1/0,2=5$) может быть провалено по чистой случайности, независимо от качества тестируемого препарата [53, 393]. С другой стороны, устанавливать значение мощности выше 90% при оценке выборки не является этичным, поскольку в этом случае требуется значительно больший объем выборки.

4). Предполагаемая точечная оценка (point estimation, PE) отношения значений рассматриваемого фармакокинетического параметра, или соответствующая величина отклонения тестируемого препарата от референтного (Δ). Как правило, если нет дополнительной информации, точечную оценку предполагают равной 95% или 90%

($\Delta=0,05$ или $\Delta=0,1$) [53].

5). **Внутрииндивидуальная вариабельность (CV)** рассматриваемого фармакокинетического параметра. Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) фармакокинетических параметров оценивают по данным аналогичных исследований или по данным пилотного исследования. Коэффициент вариабельности рассчитывают из соответствующего значения остаточной вариабельности после проведения дисперсионного анализа. В литературных источниках часто не приводится значение CV_{intra} , однако указываются границы доверительных интервалов. Зная границы доверительных интервалов ($CL_{lo}; CL_{hi}$), дизайн исследования и число добровольцев в последовательностях, можно определить соответствующий коэффициент вариабельности [45, 53, 392].

Путь вычисления выглядит следующим образом [44]:

- 1) Вычисляется точечная оценка по доверительным интервалам с использованием формулы [44]:

$$PE = CL_{lo} \cdot CL_{hi}.$$

- 2) Далее определяется разница между верхней границей доверительного интервала и значением полученной точечной оценки на логарифмической шкале [44].

$$\Delta_{CL} = \ln PE - \ln CL_{hi}.$$

- 3) Затем определяется значение средней квадратичной ошибки (MSE) по формуле [44]:

$$MSE = 2 \cdot [\Delta_{CL} / \sqrt{(1/n_1 + 1/n_2)} \cdot t_{1-\alpha, n_1+n_2-2}]^2$$

- 4) По значению MSE вычисляется CV_{intra} по формуле [44]:

$$CV_{intra} = \sqrt{[\exp MSE - 1]}.$$

Оценку объема выборки необходимо проводить независимо для каждого из фармакокинетических параметров, входящих в определение критерия биоэквивалентности (как правило, C_{max} и AUC_{0-t} , или $AUC_{0-\infty}$).

Расчет размера выборки также во многом зависит от дизайна планируемого исследования. Как правило, исследования биоэквивалентности проводятся с двухэтапным перекрестным дизайном в двух последовательностях (так называемые исследования «2x2x2») [383]. Однако также существуют – параллельный дизайн, повторный дизайн (репликативный дизайн), двухпериодный дизайн (адаптивный дизайн, «add-on») [180, 384].

Стандартный двухэтапный перекрестный дизайн

Большинство исследований биоэквивалентности проводится с использованием стандартного двухэтапного перекрестного дизайна «2x2x2» (два препарата – тестируемый (Т) и референтный (R), – две последовательности (TR и RT) и два периода) [184, 188, 206, 213, 216, 227, 229].

Для оценки необходимого объема выборки можно использовать следующую итерационную формулу [128]:

$$n \geq [t(\alpha, n-2) + t(\beta, n-2)]^2 \frac{2 \cdot \sigma^2}{(\delta - |\theta|)^2},$$

где t – коэффициент Стьюдента, зависящий от вероятности ошибок первого (α) или второго (β) рода и числа степеней свободы;

δ – граница пределов биоэквивалентности ($\delta = 0,223$ в случае границ доверительного интервала соотношения средних значений фармакокинетических параметров 80,00 – 125,00%);

σ – остаточная внутрииндивидуальная вариация;

θ – отношение средних после логарифмического преобразования.

Итерации предполагают последовательное использование этой формулы несколько раз, используя на каждом последующем шаге предшествующее значение [67].

В настоящее время в программное обеспечение для расчета выборки имплементируют более точные формулы для расчета мощности. В таблице 1 приведены значения объема выборки в зависимости от коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности для значений ошибки первого рода $\alpha=0,05$, мощности $1-\beta=0,8$ и стандартных допустимых границ доверительного интервала 80,00%–125,00%.

Таблица 1.

Размер выборки в зависимости от коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) и предполагаемой точечной оценки (PE) при значении ошибки первого рода $\alpha=0,05$, мощности $1-\beta=0,8$ и стандартных допустимых границ доверительного интервала 80,00%–125,00% [21, 67].

CV_{intra}	$\mu T/\mu R$ (PE)							
	0,85	0,9	0,95	1	1,05	1,1	1,15	1,2
5	12	6	4	4	4	6	8	22
7,5	22	8	6	6	6	8	12	44
10	36	12	8	6	8	10	20	76
12,5	54	16	10	8	10	14	30	118
15	78	22	12	10	12	20	42	168
17,5	104	30	16	14	16	26	56	226
20	134	38	20	16	18	32	72	294
22,5	168	46	24	20	24	40	90	368
25	206	56	28	24	28	48	110	452
27,5	248	68	34	28	34	58	132	544
30	292	80	40	32	38	68	156	642
32,5	340	92	46	36	44	78	180	748
35	392	106	52	42	50	90	208	860
37,5	446	120	58	48	58	102	236	978
40	502	134	66	54	64	114	266	1104
45	622	166	82	66	80	142	330	1370

CV_{intra}	$\mu T/\mu R$ (PE)							
	0,85	0,9	0,95	1	1,05	1,1	1,15	1,2
50	754	202	98	80	96	172	400	1658
55	892	238	116	94	114	202	472	1964
60	1036	276	134	108	132	236	550	2284

Согласно актуальным требованиям минимальное значение объема выборки в стандартном исследовании биоэквивалентности должно составлять 12 человек [24, 35, 199, 236]. Объем выборки, необходимый для проведения стандартных двухэтапных исследований, растет при увеличении коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности оцениваемого фармакокинетического параметра. По этой причине для стандартных двухэтапных исследований объем выборки можно оценить на основании значения вариабельности только одного из фармакокинетических параметров, а именно того параметра, вариабельность которого больше. Чаще всего таким параметром является C_{max} , однако имеются примеры веществ, для которых вариабельность AUC_{0-t} выше, чем C_{max} , поэтому при планировании исследований нужно иметь информацию о возможных значениях обоих параметров [67].

В случае если в литературе описаны данные нескольких однородных исследований (должны совпадать условия проведения исследований (натощак или после приема пищи), лекарственные формы, демографические и этнические характеристики субъектов исследований и др.), можно проводить метаанализ данных – «пулировать» значения коэффициента вариабельности. В таком случае для расчетов размера выборки необходимо использовать верхнюю границу доверительного интервала усредненного значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности [392, 393]. Для пулирования удобно использовать обзоры в виде метаанализа исследований [205].

Общие рекомендации по расчету объема выборки в исследованиях с двухэтапным перекрестным дизайном:

1) если нет дополнительной информации, точечная оценка (PE) должна находиться в пределах 95,00% – 105,26%² или 90,00% – 111,11%. Не следует предполагать, что отношение средних равно единице (100%), т.к. даже при сравнении оригинального препарата с самим собой вероятность получения значения равного единице очень низка [393].

2) доказательство биоэквивалентности, как правило, основывается на двух параметрах (C_{max} и AUC), поэтому необходимо проводить оценку CV_{intra} для каждого, и выбирать наибольшее [67].

² Границы симметричны относительно логарифмически преобразованных данных, для 105,00% объем выборки будет меньше, чем для 95,00%

3) при наличии данных нескольких исследований можно проводить метаанализ с целью «пулирования» значений CV_{intra} . В случае оценки коэффициента вариабельности на основании данных метаанализа нескольких исследований, для расчета следует использовать нижнюю границу доверительного интервала для усредненного коэффициента вариации [392, 393].

4) мощность исследования (p) должна быть не менее 80%, ошибка второго рода (β) соответственно 20% ($\beta = 1-p$).

5) ошибка первого рода (α) должна быть 5%.

Исследования с параллельным дизайном

В отличие от перекрестного, параллельный дизайн не предполагает повторного приема препарата, что позволяет существенным образом сократить продолжительность исследования для веществ с длительным периодом полувыведения и позволяет сократить риски для субъектов исследования, связанные с необходимостью повторного приема исследуемых препаратов [180]. Вместе с тем, исследования с параллельным дизайном позволяют получить значительно меньше информации об исследуемых препаратах. По результатам таких исследований невозможно определить коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров. При планировании исследований с параллельным дизайном вместо коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности следует использовать общий коэффициент вариабельности CV_{total} . В связи с этим невозможно планировать исследование с перекрестным дизайном на основании данных исследования в параллельных группах. Однако возможно обратное - зная коэффициенты внутрииндивидуальной и межиндивидуальной (CV_{inter}) вариабельности из перекрестного исследования, можно оценить общую вариабельность CV_{total} (в некоторых источниках обозначается как CV_{pooled}) [75].

$$\begin{aligned} CV_{intra} &= 100(e^{MSE_w} - 1)^{1/2}, \\ CV_{inter} &= 100(e^{(MSE_b - MSE_w)/2} - 1)^{1/2}, \\ CV_{total} &= 100(e^{(MSE_b + MSE_w)/2} - 1)^{1/2}. \end{aligned}$$

где MSE_w – остаточная вариация, MSE_b – межиндивидуальная вариация (от параметра «Субъекты в Последовательности»), полученные в результате выполнения дисперсионного анализа [53, 63, 101, 211, 405].

В таблице 2 приведена оценка необходимого числа добровольцев для исследований с параллельным дизайном. Расчет выполнен с помощью пакета статистических программ R v.3.4.0, модуль «PowerTOST», версия 1.4-3 (D.Labes, 2016) [357].

Таблица 2.

Оценка необходимого объема выборки для исследования с параллельным дизайном T/R ($1-\beta=0,8$, $\alpha=0,05$, диапазон БЭ 80,00–125,00%).

CV_{total}	$\mu T/\mu R$ (PE)							
	0,85	0,9	0,95	1	1,05	1,1	1,15	1,2
5	20	8	6	6	6	6	12	40
7,5	40	12	8	6	8	12	22	86
10	70	20	12	10	12	18	38	150
12,5	106	30	16	14	16	26	58	323
15	152	42	22	18	22	36	82	332
17,5	206	56	28	24	28	48	110	450
20	266	72	36	30	36	62	142	584
22,5	334	90	44	36	44	78	178	736
25	410	110	54	44	54	94	218	902
27,5	492	132	66	52	64	112	262	1084
30	582	156	76	62	74	132	308	1282

Таблицы оценок значений объема выборки в исследованиях с параллельным дизайном можно найти также, например, в следующих публикациях: [67, 128].

Исследования с повторным (репликативным) дизайном

В отличие от стандартного двухпериодного перекрестного исследования, для исследований с более сложным дизайном (например, репликативным) расчет объема выборки опирается на проведение симуляционных вычислений. Расчеты такого рода интегрированы в различные статические программы [357].

Исследования могут быть с полным повторным дизайном (исследования с четырьмя периодами) и частично повторным (исследования с тремя периодами) [446] в зависимости от числа повторений при приеме препарата. То есть один и тот же субъект за время исследования принимает тестируемый или референтный препарат (или оба препарата) более одного раза [53].

Исследование с полным повторным четырехпериодным дизайном предполагает, что каждый субъект примет и исследуемый и референтный препарат по два раза и становится доступна оценка CV_{intra} параметров ФК тестируемого и референтного препаратов по отдельности. Исследование с частичным повторным дизайном предполагает, что каждый субъект примет референтный препарат два раза и один раз исследуемый (трехпериодное исследование), что позволит определить CV_{intra} референтного препарата, в отношении исследуемого препарата данная оценка невозможна [67].

Соответственно исследования с полным повторным дизайном могут быть с четырьмя («2x4x4») или двумя последовательностями («2x2x4»); исследования с полу повторным дизайном могут быть с тремя («2x3x3») или двумя последовательностями («2x2x3»). В настоящее время рекомендуется использовать дизайны с двумя последовательностями, т.к. дизайны с большим числом последовательностей не являются

оптимальными и не имеют преимуществ [53, 199].

Поскольку четырехпериодные исследования более сложные, с точки зрения экономической эффективности, разумно проводить их для препаратов с предполагаемой высокой вариабельностью ФК параметров и препаратов с УТД [45, 46].

В случае с высоковариабельными препаратами, согласно действующим рекомендациям, становится возможным расширение доверительного интервала для параметра C_{max} . При этом при расчете объема выборки необходимо учитывать данную возможность, что позволит сократить выборку (для некоторых значений – более чем в два раза) [420].

В случае ЛП с УТД данный дизайн (полный повторный) позволяет напрямую сравнить вариабельность ФК параметров исследуемого и референтного препарата, что особенно критично для препаратов с УТД [45, 46].

Исследования с повторным дизайном позволяют сократить размер выборки ориентировочно в два раза в сравнении со стандартным «2х2х2» исследованием [254, 271, 277, 435, 449, 460].

На практике оценка размера выборки производится в ходе соответствующих симуляций [420] с помощью различных коммерческих статистических программ, например, Phoenix WinNonLin®, SAS®, Statsoft Statistica®. Наиболее доступным некоммерческим продуктом (находится в свободном доступе) является пакет статистических программ R с модулем «PowerTOST» [357]. В данном модуле предусмотрена возможность коррекции инфляции ошибки первого рода (увеличения «риска потребителя») при масштабировании доверительных интервалов и коррекция инфляции α в ходе расчета размера выборки.

Основной проблемой исследований с повторным дизайном и подходом к оценке с масштабированием границ БЭ является необходимость коррекции инфляции α [152, 331, 439].

В таблицах 3 и 4 приведены значения необходимого размера выборки, рассчитанные нами с помощью пакета статистических программ R с модулем «PowerTOST» для 4-периодных репликативных исследований с и без коррекции α .

Таблица 3.

Оценка необходимого объема выборки для четырехэтапного исследования 2х2х4 TRTR/RTRT, расширение ДИ осуществляется по методу ABEL (с учетом контроля за уровнем ошибки α).

$CV_{intra} R$	$\mu T/\mu R$ (PE)							
	0,85	0,90	0,95	1,00	1,05	1,10	1,15	1,20
30	160	42	22	18	20	36	84	356
32,5	124	40	22	18	20	34	74	228

$CV_{intra} R$	$\mu T/\mu R$ (PE)							
	0,85	0,90	0,95	1,00	1,05	1,10	1,15	1,20
35	96	38	22	18	22	34	56	148
37,5	76	36	22	18	22	32	54	112
40	64	32	20	18	20	30	48	96
42,5	58	30	20	18	20	28	42	88
45	54	28	20	18	20	26	40	88
47,5	52	28	20	18	20	26	38	90
50	52	28	22	20	20	26	38	98
52,5	52	28	22	20	22	26	38	106
55	54	30	22	20	22	28	38	114
57,5	58	30	24	22	24	28	40	124
60	62	32	24	22	24	30	42	134

Таблица 4.

Оценка необходимого объема выборки для четырехэтапного исследования 2x2x4 TRTR/RTRT, расширение ДИ осуществляется по методу ABEL (без коррекции уровня ошибки α)

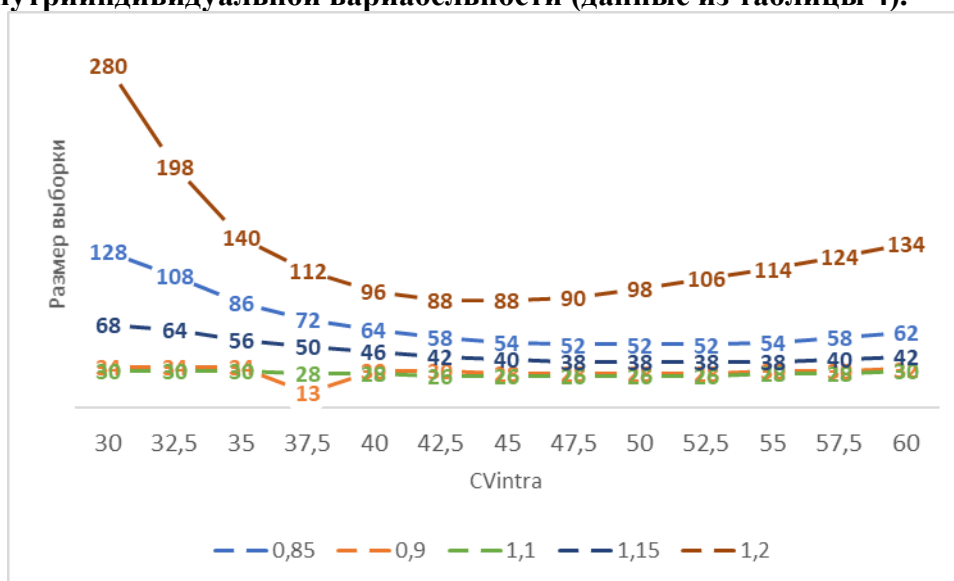
$CV_{intra} R$	$\mu T/\mu R$ (PE)							
	0,85	0,90	0,95	1,00	1,05	1,10	1,15	1,20
30	128	34	18	14	18	30	68	280
32,5	108	34	18	16	18	30	64	198
35	86	34	20	16	20	30	56	140
37,5	72	13	20	18	20	28	50	112
40	64	30	20	18	20	28	46	96
42,5	58	30	20	18	20	26	42	88
45	54	28	20	18	20	26	40	88
47,5	52	28	20	18	20	26	38	90
50	52	28	22	20	20	26	38	98
52,5	52	28	22	20	22	26	38	106
55	54	30	22	20	22	28	38	114
57,5	58	30	24	22	24	28	40	124
60	62	32	24	22	24	30	42	134

Если сравнить значения, полученные при расчётах размера выборки для исследований с дизайном «2x2x4» с возможностью масштабирования границ признания БЭ (таблицы 3 и 4), с соответствующими значениями, рассчитанными по консервативному принципу, то есть для фиксированных границ 80,00–125,00% и дизайна «2x2x2» (таблица 1), то видна характерная тенденция уменьшения требуемого размера выборки, особенно для больших значений коэффициентов вариабельности (более 30%). Что подтверждается данными литературы [67].

В исследованиях с масштабированием границ доверительных интервалов, наблюдается парадоксальная тенденция - до определенных значений чем больше вариабельность, тем меньше объем выборки [67] (см. рис. 2 и 3). Однако, существуют ситуации, когда для большей вариабельности, будет больший объем выборки.

Рисунок 2.

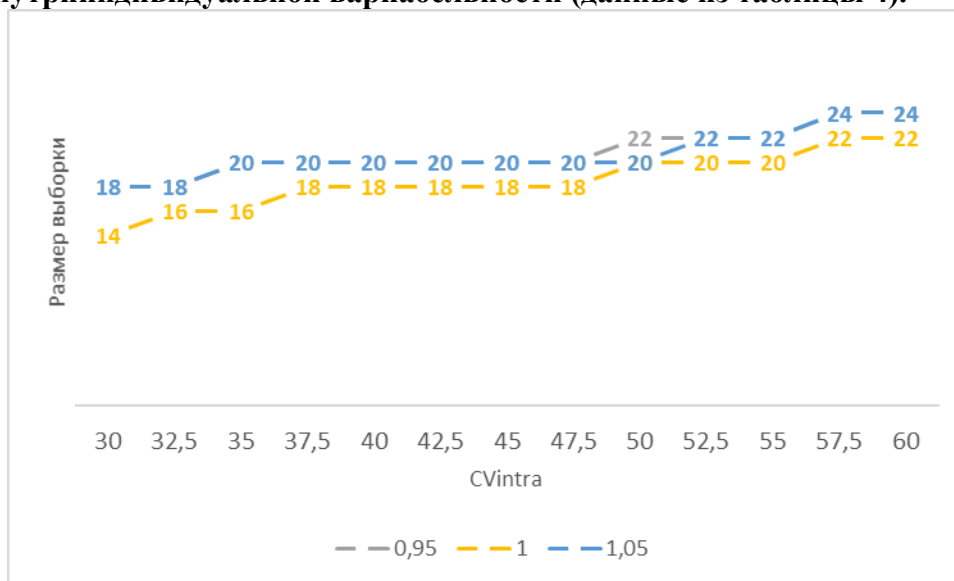
Тенденция к снижению размера выборки при увеличении коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (данные из таблицы 4).



Примечания: CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; линии обозначают принадлежность к значению точечной оценки (PE).

Рисунок 3.

Тенденция к увеличению размера выборки при увеличении коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (данные из таблицы 4).

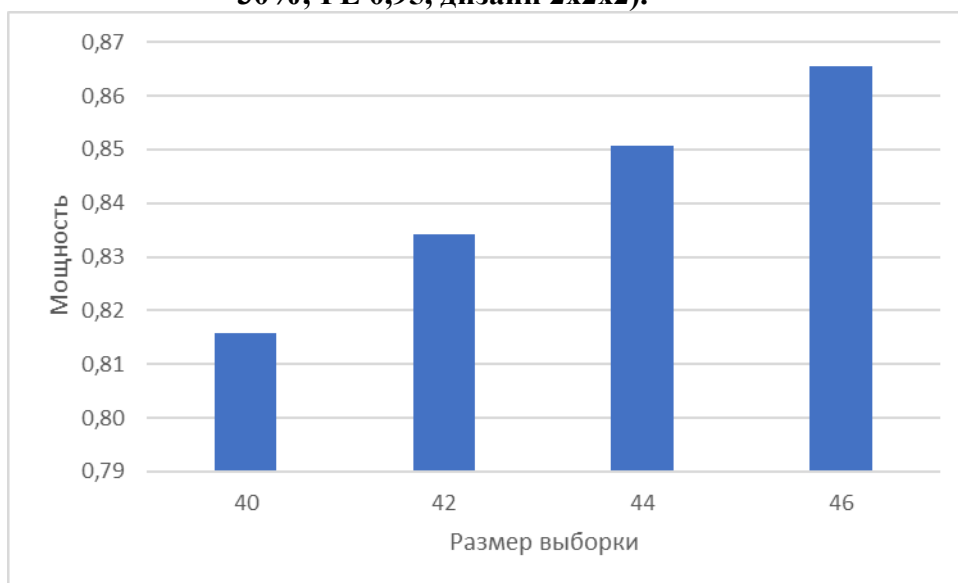


Примечания: CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; линии обозначают принадлежность к значению точечной оценки (PE).

В связи с этим можно рекомендовать увеличить выборку по отношению к расчетным значениям, приведенным в таблицах 3-4. При планировании размера выборки в исследованиях с репликативным дизайном с целью масштабирования соответствующих границ доверительных интервалов для высоковариабельных препаратов разумно предполагать PE геометрических средних ФК параметров в пределах 90,00% – 111,11% (0,9-1,1), что предполагает разницу между препаратами не более 10%. Для препаратов с УТД следует предполагать разницу не более 5% (0,95-1,05) [67].

При планировании исследования биоэквивалентности вне зависимости от дизайна целесообразно увеличивать размер выборки, т.к. невозможно исключить погрешности в оценке предполагаемого CV_{intra} и предполагаемого значения PE [95]. Значения CV_{intra} и PE по результатам исследования могут значительно отличаться от предполагаемых при планировании исследования. Возможно выбывание добровольцев в ходе исследования. Однако увеличивать размер выборки следует в пределах разумного, например, не более чем на 5-10%. Т.к. увеличение выборки – увеличивает мощность исследования (рисунок 4).

Рисунок 4.
Увеличение мощности исследования при увеличении размера выборки (CV_{intra} 30%; PE 0,95, дизайн 2x2x2).



Тогда как, увеличение мощности исследования ведет к снижению риска разработчика (ошибка второго рода), к чему регуляторы обращения лекарственных средств, в том числе FDA и EMA, относятся строго [67].

Исследования с адаптивным дизайном

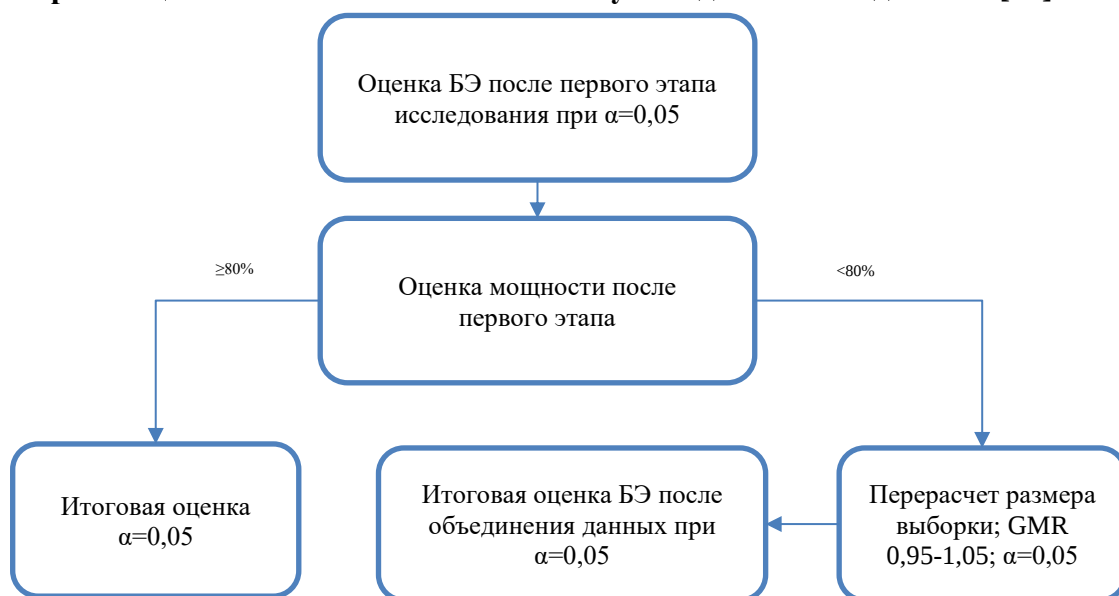
Двухэтапный (или адаптивный дизайн) – исследование с перекрестным или параллельным дизайном, с приемом однократной дозы, проводимое в два этапа [83, 252, 262, 290, 444]. На первом этапе проводится исследование на начальной (первичной) группе субъектов с анализом полученных результатов [386]. Если биоэквивалентность не подтверждается, то можно набрать дополнительную группу и объединить результаты, полученные в обеих группах для окончательного анализа (вероятность ошибки I рода для всего исследования должна быть неизменна, статистические критерии остановки исследования должны быть определены в протоколе исследования) [83, 309, 339, 365]. Как правило, предполагается использование адаптивного дизайна, в случае если отсутствуют литературные сведения о CV_{intra} , и нежелании разработчиком проведения пилотного исследования биоэквивалентности.

Сложность подобных исследований заключается в необходимости множественного тестирования гипотезы биоэквивалентности (отрицания «нулевой гипотезы»), что приводит к повышению вероятности ошибки первого рода (риска потребителя) [53]. В связи с этим требуется коррекция ошибки первого рода. Для этого были разработаны несколько подходов, например, подход S. Pocock, подход D. Potvin и соавт. и др. (методы А, В, С, D – см. рисунок 5) [354, 356].

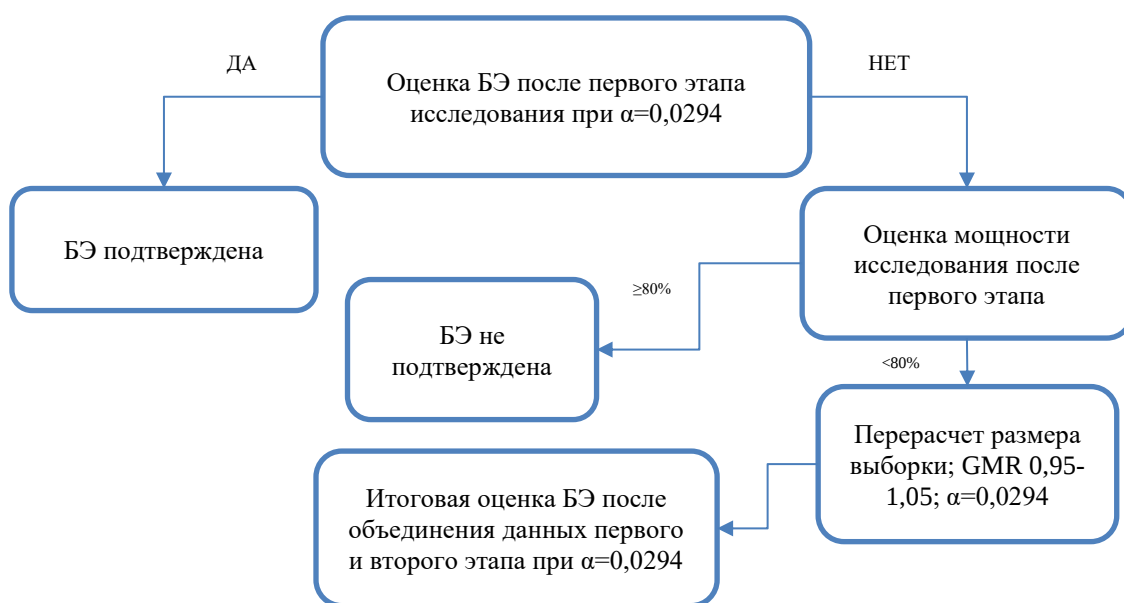
Наиболее приемлемыми были признаны методы В и С по Potvin [66].

Рисунок 5.

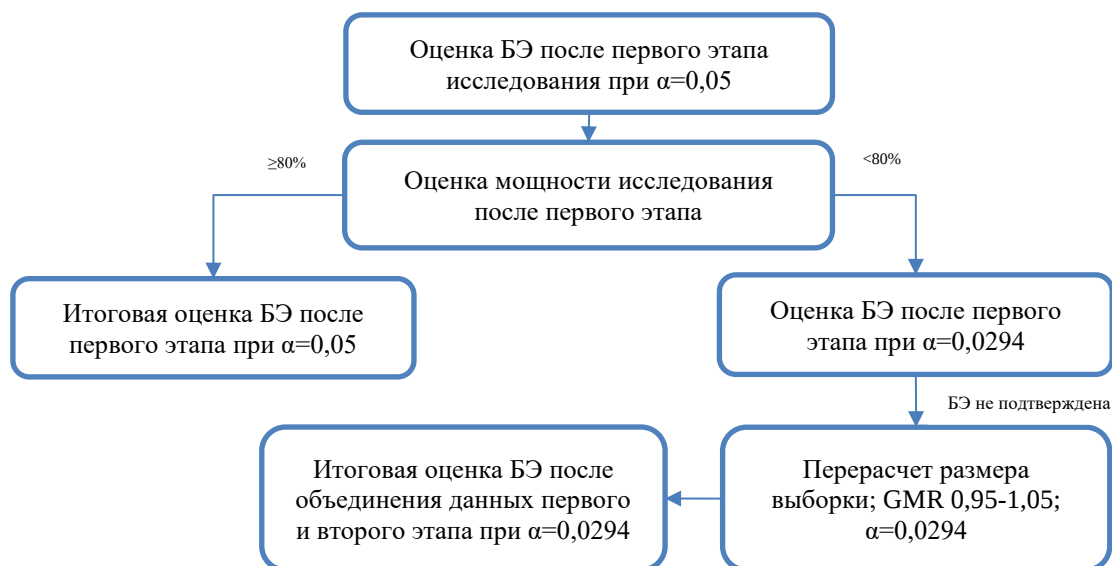
Алгоритм оценки биоэквивалентности в случае адаптивного дизайна [53].



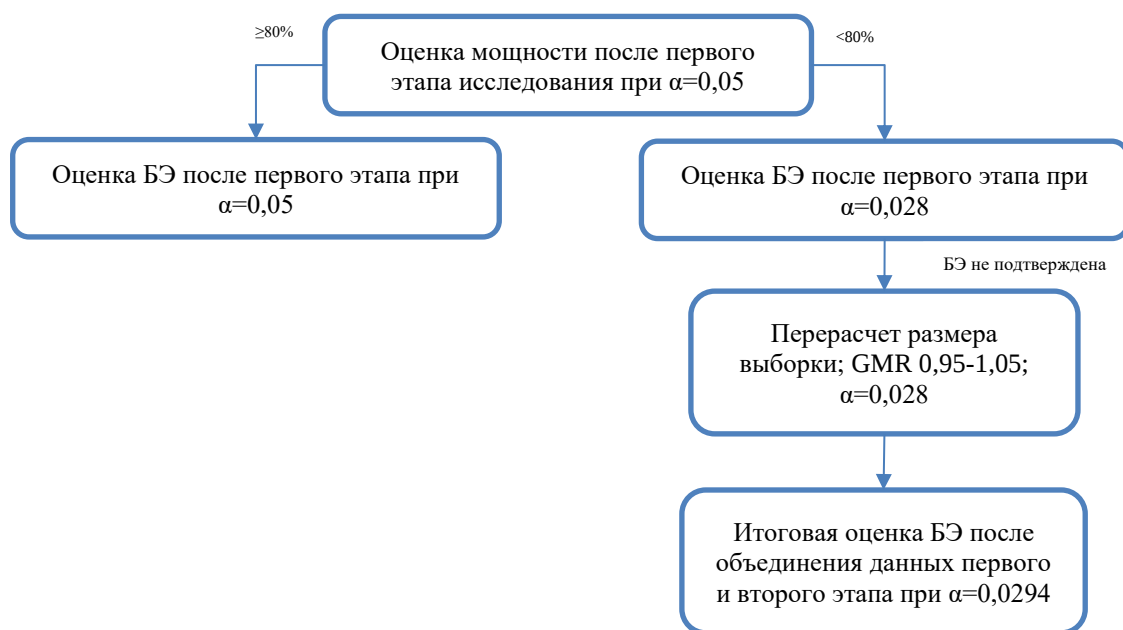
Метод А



Метод В



Метод С



Метод D

1.1.7 Биоаналитическая методология

Биоаналитическая часть исследований БЭ должна осуществляться в соответствии с принципами Надлежащей лабораторной практики (GLP). Для получения надежных результатов, поддающихся удовлетворительной интерпретации, используемые биоаналитические методы должны быть детально описаны, полностью валидированы и документированы. В каждом аналитическом цикле в рамках исследования необходимо провести валидацию метода с использованием образцов для контроля качества [35, 63]. В настоящее время основным методом анализа является ВЭЖХ МС/МС и наиболее часто

используется в исследованиях биоэквивалентности [35, 147, 148, 165, 178, 209, 217, 280].

Основными характеристиками биоаналитического метода, являющимися ключевыми для гарантии приемлемости получения аналитических данных и их достоверности, служат селективность, нижний предел количественного определения, фактор отклика (форма калибровочной кривой), точность, воспроизводимость и стабильность [24, 35].

В виду того, что концентрация действующего вещества до приема препарата, поддающаяся обнаружению, должна составлять 5 % и менее от C_{max} , нижний предел определения метода должен позволять определить содержание действующего вещества в 1/20 от C_{max} или ниже. Лица, осуществляющие анализ образцов крови, не должны знать о принимаемых субъектами препаратами [24, 35].

1.1.8 Оценка результатов

AUC_{0-t} должна перекрывать не менее 80 % $AUC_{0-\infty}$. Это достигается достаточным по длительности периодом забора образцов крови (более 4-х периодов полувыведения). В таком случае для подтверждения биоэквивалентности можно использовать и AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$. Если $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty} \leq 80\%$ или $AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty} \geq 20\%$, данные в отношении $AUC_{0-\infty}$ могут быть недостоверными. И если недостоверность данных не обусловлена ошибкой в расчетах, то это говорит о том, что необходимо больше образцов крови для более точного установления константы элиминации (kel). Таким образом, показатель $AUC_{0-\infty}$ не может использоваться для доказательства биоэквивалентности сравниваемых препаратов [35].

Тем не менее, если это правило не выполняется, субъекты не должны исключаться из статистического анализа. Однако, если AUC_{0-t} не перекрывает 80 % $AUC_{0-\infty}$ в более чем 20 % случаев, результаты такого исследования должны быть поставлены под сомнение. Это требование не применимо в отношении исследований с длительностью отбора образцов в течение 72 ч и более, когда вместо AUC_{0-t} используется $AUC_{0-72 \text{ ч}}$. Возможно усечение AUC [35, 320, 335, 358].

Исследуемый препарат признается биоэквивалентным референтному препарату, в случае если границы оцененного доверительного интервала для AUC_{0-t} ($AUC_{0-72 \text{ ч}}$) и C_{max} находятся в пределах 80,00-125,00% [35].

1.1.9 Представление данных

Подробно с требованиями к отчетности исследований БЭ можно ознакомиться в Руководстве по экспертизе лекарственных средств, том 1, глава 7, ГОСТе Р 57679–2017 «Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» и Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [10, 24, 35].

При предоставлении результатов исследования в отчете биоэквивалентности следует указывать не только построенные 90% доверительные интервалы, но и значения *MSE* после дисперсионного анализа ANOVA, значения точечной оценки (отношения геометрических средних), и значения CV_{intra} для *AUC* и C_{max} [53]. Следует представить подробные данные по субъектам исследования, включая табличные значения всех фармакокинетических параметров [24].

Должны быть представлены отчет по валидации аналитического метода и аналитический отчет, который должен содержать не только хроматограммы 20% добровольцев. В аналитический отчет об исследовании биоэквивалентности необходимо включить хроматограммы из полных аналитических циклов, так чтобы они включали не менее 20% субъектов, а также соответствующие хроматограммы образцов для контроля качества и градуировочных растворов (стандартов) [24, 35].

Должен быть представлен подробный статистический отчет в формате данных позволяющих провести полноценную экспертизу и оценку результатов исследования. Т.е. отчет должен позволять свободный перенос табличных ФК данных в программное обеспечение, имеющееся в наличии экспертной организации [53].

1.1.10 Риск-ориентированная стратегия оценки лекарственных препаратов

Риск-ориентированная модель – это модель оценки каких-либо данных, основанная на системе выявления, описания возможных рисков и разработке стратегий управления данными рисками. Российское законодательство выделяет несколько аспектов применения риск-ориентированного подхода, в основном для осуществления контрольно-надзорной деятельности³.

Риск-ориентированная оценка дает объективное и полное представление об уровне эффективности или целесообразности какой-либо деятельности, эффективности принимаемых решений и эффективности затрат, исходя из сопоставления существующих рисков и принимаемых мер по обработке таких рисков⁴.

В настоящее время в отношении планирования КИ и оценки безопасности ЛП применяются риск-ориентированные подходы с целью минимизации негативных исходов как для потребителей, так и для разработчиков ЛП [31].

Также модель применяется для обеспечения качества лекарственных средств и доклинических исследований [3], для управления данными клинических исследований⁵.

³ Четыре шага к построению риск-ориентированной модели управления компанией. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chetyre-shaga-k-postroeniyu-risk-orientirovannoy-modeli-upravleniya-kompaniey> (дата обращения: 25.05.2020).

⁴ Внутренний аудитор. URL: <https://www.ija-ru.ru/upload/iblock/e43/e432e2312fa7d3566a3b75d408235b06.pdf>.

⁵ Риск-ориентированный подход в управлении данными клинического исследования. URL: https://www.1spbgmu.ru/images/home/Konferencii/2018/pdf/6._%d0%a1%d0%b2%d0%b8%d1%82%d0%b5%d0

Актуальным является провести анализ по выявлению факторов, ассоциированных с планированием, проведением и оценкой результатов исследований БЭ воспроизведённых ЛП с целью внедрения риск-ориентированной модели по управлению рисками связанных с негативными исходами БЭ. Для реализации данной модели должен помочь SWOT анализ, который позволит выявить вышеперечисленные факторы и распределить их на четыре категории: Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности), Threats (угрозы). Факторы относящиеся к категории угрозы и будут основными факторами для риск-ориентированной модели.

1.1.11 Влияние гендерных различий на фармакокинетику лекарственных препаратов и результаты исследований биоэквивалентности

К настоящему времени накоплен большой объем работ характеризующих наличие выраженных различий в действии ЛП у мужчин и женщин. Как правило, они проявляются в отличиях фармакологического ответа (не достаточная эффективность или, наоборот, более высокая токсичность). Данные отличия вызваны прежде всего разницей в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных веществ у мужчин и женщин [50, 118, 325,].

Чтобы установить статистически значимые различия фармакокинетики у мужчин и женщин могут потребоваться исследования со значительным количеством субъектов, например, в одной работе был проведен симуляционный анализ требуемого количества субъектов для алпразолама, нифедипина, триазолама, мидазолама. Было показано, что требуется более 100 субъектов для алпразолама, нифедипина, триазолама и 300 субъектов для мидазолама [50, 124]. В тоже время исследования биоэквивалентности могут дать ориентировочную информацию о наличии или отсутствии гендерных различий у мужчин и женщин, при пропорциональном соотношении субъектов мужского и женского пола в исследованиях и при проведении дополнительного статистического анализа результатов исследований [50, 120, 231].

Учитывая, что в основном исследования биоэквивалентности проводятся с перекрестным дизайном, и каждый субъект исследования получает исследуемый и референтный препарат (т.е. субъект является по сути «контролем» для самого себя), считается, что любые различия во всасывании, распределении, метаболизме или выведении между субъектами женского и мужского пола не будут иметь значение, потому что, если различия между препаратами имеются – они будут выявлены вне зависимости от пола субъекта. Этот принцип основан на предположении об идентичности

внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин и женщин. Соответственно до последнего времени, считалось, что достаточно включить в исследование субъектов мужского пола и экстраполировать результаты биоэквивалентности на женщин. Однако стали появляться работы, опровергающие данный подход и призывающие к более пристальному изучению данного вопроса, в отношении лекарственных средств, назначаемых как мужчинам, так и женщинам [38, 50, 120, 231, 260, 259, 308, 397].

Игнорирование различий, обусловленных полом у мужчин и женщин, с одной стороны, может привести к снижению эффективности терапии у одной популяции, а с другой стороны, может привести к повышению риска НР. В случае если предполагается применение препарата у мужчин и женщин, то в исследование следует включать достаточное количество и мужчин, и женщин, для достижения приемлемой мощности исследования [50, 259]. В случае недостаточной мощности и незначительного количества субъектов женского пола, результаты таких исследований БЭ, могут неадекватно отражать экспозицию лекарства у женщин [50, 260].

В зарубежной литературе встречается два термина в отношении половой принадлежности – «gender» и «sex» [50, 397]. В русском языке существует один термин – «пол», однако англоязычный термин «гендерный» является более предпочтительным, с научной точки зрения, для сравнительной характеристики мужчин и женщин.

Можно выделить следующие основные факторы, обуславливающие наличие различий фармакокинетики лекарственных средств у мужчин и женщин:

- обусловленные анатомо-конституциональными особенностями,
- обусловленные физиологическими особенностями.

Анатомо-конституциональные особенности.

В среднем в популяции рост и вес у мужчин выше, чем у женщин (рост 176 см против 163 см, масса тела 73 кг против 60 кг). Также у женщин более выражена подкожно-жировая клетчатка (в среднем 18 кг у женщин по сравнению с 14,6 кг у мужчин), в то время как у мужчин более выражена мышечная ткань, за счет чего у мужчин выше объем распределения (мышечная ткань лучше кровоснабжена чем жировая) [50, 308]. По данным других авторов, выявлены близкие значения – масса жировой ткани у среднестатистического мужчины составляет 13,5 кг против 16,5 кг у женщин. Указанные различия могут приводить к тому, что при применении лекарственного препарата в одинаковых дозах, у женщин будет выше концентрация лекарственного средства и соответственно будет больше площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) [50, 120]. К примеру, за счет большего содержания жировой ткани и большей белково-связывающей способности объем распределения диазепама у женщин, выше, чем у мужчин [50, 397].

Нивелировать различия фармакокинетики в некоторых случаях возможно при назначении ЛП в дозировках с поправкой на различия массы тела. Для клиндамицина было показана более высокая концентрация у женщин при назначении в одинаковой дозировке. После коррекции дозировки на массу тела были показаны эквивалентные концентрации у мужчин и женщин [50, 397].

В работе Ноуппоу и соавторов сравнивалась анатомическая длина разных отделов кишечника у мужчин и женщин. Было показано, что общая длина кишечника была выше у мужчин (средняя длина у мужчин составила 836,7 см против 754,2 см у женщин). Средняя длина тонкой кишки составила 670,7 см у мужчин в сравнении с 599,2 см у женщин; длина толстой кишки, соответственно, 166 см и 155 см [50, 224].

Физиологические особенности.

Особенности функционирования желудочно-кишечного тракта.

Крайне важное значение на фармакокинетику лекарственных веществ оказывают физиологические различия желудочно-кишечного тракта. Среди таких различий в литературе описаны разные значения внутриполостного давления желудка и кишечника, которые характеризуют различную двигательную активность желудочно-кишечного тракта [50, 70]. В месте перехода пищевода в желудок находится циркулярный мышечный жом (нижний пищеводный сфинктер), женщины отличаются более сильным сокращением этого сфинктера [19, 50]. Кроме того, женщины характеризуются относительно слабым сокращением анального сфинктера [19, 50]. На всасывание ЛП оказывает влияние кислотность желудочного сока. Показано, что у мужчин кислотность выше (рН 1,92 против 2,59). В связи с этим у мужчин происходит хуже абсорбция антидепрессантов, т.к. они являются слабыми основаниями [50, 106, 397]. Опорожнение желчного пузыря у женщин происходит медленнее, чем у мужчин, также имеются различия в составе желчи (которые могут влиять на растворимость лекарств). У мужчин выше содержание холевой кислоты, у женщин выше – хенодезоксихолевой кислоты [50, 329]. Все вышеприведенные факторы приводят к тому, что у женщин замедляется время транзита лекарства по желудочно-кишечному тракту (у мужчин время короче – 44,8 ч, в сравнении с женщинами – 91,7 ч [50, 308, 397].

Существенное влияние могут оказать различия пресистемного метаболизма и энтерогепатической рециркуляции у мужчин и женщин [50, 259, 308, 397]. Биодоступность некоторых лекарств может отличаться у мужчин и женщин в зависимости от приема пищи, так для циклоспорина показано снижение биодоступности у женщин и повышение у мужчин при приеме жирной пищи [50, 248]. Показано, что у женщин кровоток в органах пищеварительной системы менее интенсивный, что может приводить к снижению скорости

и степени всасывания лекарств [50, 397].

Примеры гендерных различий фармакокинетики лекарственных средств.

Всасывание и биодоступность.

В исследовании биоэквивалентности амлодипина была показана более высокая максимальная концентрация (C_{max}), а также AUC у женщин по сравнению с мужчинами [50, 436]. Точные причины найденных различий обнаружить не удалось, т.к. на выявленные различия могли оказать влияние множество факторов, например, отличия в массе тела у мужчин и женщин, разный объем распределения, и другие [50, 259, 308, 397].

Анализ, проведенный FDA, 26 исследований биоэквивалентности продемонстрировал, что в трети исследований у женщин наблюдаются более высокие C_{max} и больше, чем в половине случаев, выше AUC . Было выявлено, что значения AUC выше у женщин для метсуксимида и спиронолактона, значения C_{max} для гидрохлоротиазида. У мужчин были выявлены большие значения AUC для нитроглицерина, и большие значения C_{max} для алпразолама, циметидина, эритромицина, гемфиброзила, метсуксимида, нитроглицерина [50, 120].

Для аторвастатина показано, что C_{max} у женщин на 20% выше, чем у мужчин, а AUC на 10% ниже [50, 20]. В исследованиях биоэквивалентности эритромицина имелись значимые различия в отношении геометрических средних исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин по параметру C_{max} , что говорит о том, что при доказательстве биоэквивалентности воспроизведенного препарата эритромицина в исследовании с участием только мужчин, у женщин он может быть менее эффективен или неэффективен и, соответственно, не взаимозаменяем [50, 120, 259].

Биодоступность некоторых лекарств у мужчин и женщин может значительно различаться в зависимости от состава вспомогательных веществ препарата. Полиэтиленгликоль увеличивает биодоступность ранитидина у мужчин, в то время как снижает у женщин [50, 260, 259].

У мужчин и женщин может отличаться экспрессия транспортных белков, что в свою очередь, может приводить к различиям во всасывании лекарств. Так экспрессия белка Р-гликопротеида (PGP) в энтероцитах у мужчин выше, что приводит к выведению лекарственного средства из энтероцитов обратно в просвет кишечника и соответственно к меньшей концентрации в системном кровотоке [50, 259]. PGP в гепатоцитах способствует выведению лекарств в желчь, PGP в клетках почечных канальцев способствует секреции лекарств в мочу. В свою очередь, на экспрессию PGP могут оказывать влияние гендерные гормоны [50, 260]. Соответственно этому лекарственные средства, являющиеся субстратами PGP, будут иметь различия в скорости и степени абсорбции.

Распределение.

Физиологические параметры, которые могут влиять на распределение лекарств в организме у мужчин и женщин – включают водно-электролитный баланс, объем крови, индекс массы тела, количества жировой ткани и связывающих белков крови (например, альбуминов) [50, 308]. Также важно понимать, что процессы всасывания, метаболизма и экскреции происходят одновременно [38, 50]. Среднее значение общего содержания жидкости, внеклеточной жидкости, внутриклеточной жидкости, объема крови, объема плазмы, объема эритроцитов больше у мужчин [50, 397]. Объем распределения водорастворимых лекарств выше у мужчин, чем у женщин, и наоборот объем распределения жирорастворимых – выше у женщин. Соответственно этому изменяются значения концентраций лекарств при приеме их в одинаковых дозировках у мужчин и женщин, т.е., чем больше объем распределения, тем ниже концентрации [50, 259, 397].

В настоящее время считается, что масса печени у женщин больше, чем у мужчин, что для некоторых лекарств характеризуется более высокой скоростью элиминации, особенно в случае их небольшого объема распределения [50, 244]. Хотя имеются и обратные сведения, указывающие, что масса ткани печени выше у мужчин (1800 г) чем у женщин (1400 г) [50, 308]. Различия в белково-связывающей функции крови у мужчин и женщин встречаются очень редко [50, 397]. В литературе описаны следующие различия в связывании с белками крови у мужчин и женщин: связывание тестостерона, диазепама, варфарина - больше у женщин, хлордiazепоксид, диазепама, имипрамина больше у мужчин [50, 397]. У мужчин больше кровенаполнение скелетной мускулатуры, у женщин - жировой ткани, что обусловлено различиями в конституции тела и массе мышечной и жировой ткани [50, 308]. Эти факторы обуславливают разницу в объеме распределения лекарств.

Непостоянный гормональный статус у женщин, связанный с менструальным циклом, также влияет на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарств [50, 259, 397]. Так AUC ранитидина выше в фолликулярную фазу цикла, чем в лютеиновую [50, 397].

Метаболизм.

Считается что, чем лекарство менее подвержено метаболизму в кишечнике и печени, тем его фармакокинетика менее вариабельна, и оно более стабильно по фармакологическому действию [50, 397]. Согласно ряду авторов данные отличия могут быть обусловлены различием метаболизма в жировой (преобладает у женщин) и мышечной ткани (преобладает у мужчин), а также более низким печеночным клиренсом лекарств у женщин, в том числе за счет сниженных сердечного выброса и печеночного кровотока [50,

397]. Наличие различий метаболизма у мужчин и женщин выявлено для никотина, хлордiazепоксидa, флуразепама, аспиринa и гепаринa [50, 397].

Известны следующие различия в активности ферментов метаболизма I и II фазы: у женщин более высока активность CYP2D6, CYP3A; у мужчин более высокая активность – CYP1A2, CYP2E1, сульфотрансферазы, метилтрансферазы [50, 308]. В работе Vebia и соавторов показано, что активность изоферментов CYP2C19, 2D6, 3A4 была эквивалентна у мужчин и женщин, и что активность CYP1A2, 2E1 была выше у мужчин [50, 100]. Изучено влияние пола на метаболизм 14 лекарственных средств, являющихся субстратом CYP3A, и показано, что у женщин метаболизм был немного быстрее, что не имело клинической значимости [50, 259]. В других работах также была выявлена более высокая активность CYP3A4 у женщин [50, 260]. Показаны различия в метаболизме у мужчин и женщин при приеме верапамила - у женщин AUC верапамила был больше, чем у мужчин [50, 397].

У женщин в исследованиях мидазолама была выявлена более высокая скорость клиренса, чем у мужчин, наряду с этим у мужчин была выше AUC, что было связано с более высокой активностью CYP3A в печени у женщин [50, 226]. То, что у женщин репродуктивного возраста активность CYP3A в печени выше, также находит подтверждение в работе Chetty и соавт. [124].

Оксазепам метаболизируется изоферментом UGT2B5, активность которого у женщин ниже, что приводит к более длительному периоду полувыведения в сравнении с мужчинами [50, 397].

Выведение.

В зависимости от пола наблюдаются отличия в функции почек: клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции. Почечный клиренс, как и печеночный выше у мужчин [50, 308, 397]. У мужчин и женщин наблюдаются отличия в клиренсе лекарств, обусловленные разницей в кровообращении почек, а также фильтрационной и секреторной функции почек. Например, многими исследователями была обнаружена более высокая токсичность и частота развития нежелательных явлений при приеме дигоксина у женщин в сравнении с мужчинами [50, 397], которая была связана с более низким клиренсом дигоксина [50, 260]. Также более низкий клиренс у женщин показан для метотрексата, габапентина, прегабалина, перампанела, торасемида, фентанила [38, 50, 259, 397]. Изменения гормонального фона у женщин, связанный с менструальным циклом, также влияет на клиренс кофеина, теофиллина – увеличивая клиренс в фолликулярную фазу [50, 308]. Для золпидема было выявлено, что у женщин снижен клиренс в сравнении с мужчинами и соответственно наблюдаются более высокие концентрации препарата, что вызывает большую частоту нежелательных явлений [50, 397].

За счет высокой экспрессии и активности печеночной PGP у мужчин наблюдается ускорение экскреции лекарственных средств - субстратов данного транспортера (например, дигоксина) [397]. Лекарственные средства - циклоспорин, эритромицин, нимодипин, кортизол являются субстратами CYP3A4 и за счет высокой активности этого изофермента у женщин, они демонстрируют быстрый клиренс в сравнении с мужчинами [50, 397].

Риски и нежелательные явления, связанные с гендерными различиями

По данным ряда авторов, наблюдается определенная связь между высокой частотой развития НР и женским полом [50, 397]. Также наблюдалась разница в частоте сообщений о нежелательных явлениях – у женщин 56%, у мужчин 44% [50, 397].

Более высокий риск развития острого инфаркта миокарда был показан у женщин с сахарным диабетом при терапии пиоглитазоном в сравнении метформином, у мужчин подобной тенденции выявлено не было [50, 231]. В ряде работ принадлежность к женскому полу приравнивается к фактору риска развития нежелательных реакций [50, 308, 397].

Причинами высокой частоты нежелательных реакций могут быть ФК и ФД особенности у мужчин и женщин, а также полипрагмазия чаще наблюдаемая у пациентов женского пола [50, 456]. Указано, что женщины в среднем принимают 1,9 препаратов, в сравнении с мужчинами – 1,3. Описаны случаи влияния женских половых гормонов могут на пути метаболизма лекарств, что может приводить к изменениям концентрации лекарств и развитию НР. Например, ЛП, удлиняющие интервал QT, чаще вызывают осложнения у женщин [50, 373]. Кроме того, у женщин в норме интервал QT длиннее, чем у мужчин [38, 50].

Evans и соавт., показали 10-летнюю частоту нежелательных явлений в США – чаще НЯ развивались у пациентов женского пола [174]. У женщин наблюдалась более высокая частота развития НЯ практически во всех группах лекарств, за исключением противовоспалительных средств. В США за период с 1996 по 2000 года 8 из 10 ЛП были отозваны с рынка по причине более высокой частоты развития НР у женщин [50, 163, 259].

Таблица 5

Анатомо-конституциональные особенности у мужчин и женщин [50].

Рост	М>Ж
Вес	М>Ж
Количество жировой ткани	Ж>М
Длина желудочно-кишечного тракта	М>Ж
Объем циркулирующей крови	М>Ж
Объем жидкости в организме	М>Ж

Примечание: М - мужчины; Ж - женщины.

Таблица 6

Физиологические различия у мужчин и женщин [50].

Кислотность (pH) в желудке	М>Ж
Длительность прохождения химуса через желудок и тонкий кишечник	Ж>М
Секреция пищевых ферментов	М>Ж
Скорость секреции желчи	М>Ж
Экспрессия белков транспортеров лекарственных средств	М>Ж
Активность ферментов метаболизма лекарственных средств	М>Ж
Сердечный выброс, скорость кровотока	М>Ж
Фильтрация, секреция и реабсорбция в почках	М>Ж

Примечание: М - мужчины; Ж – женщины.

В таблицах 5 и 6 представлены описанные в литературе известные различия у мужчин и женщин, влияющие на ФК лекарственных средств. Данные различия могут оказать влияние на результаты исследований БЭ ЛП [50, 120, 231]. Поэтому актуальным является установление данных различий и оценка целесообразности анализа результатов исследований БЭ по выявлению ФК различий у мужчин и женщин; разработать алгоритм оценки выявления гендерных различий и их влияния на результаты исследований БЭ.

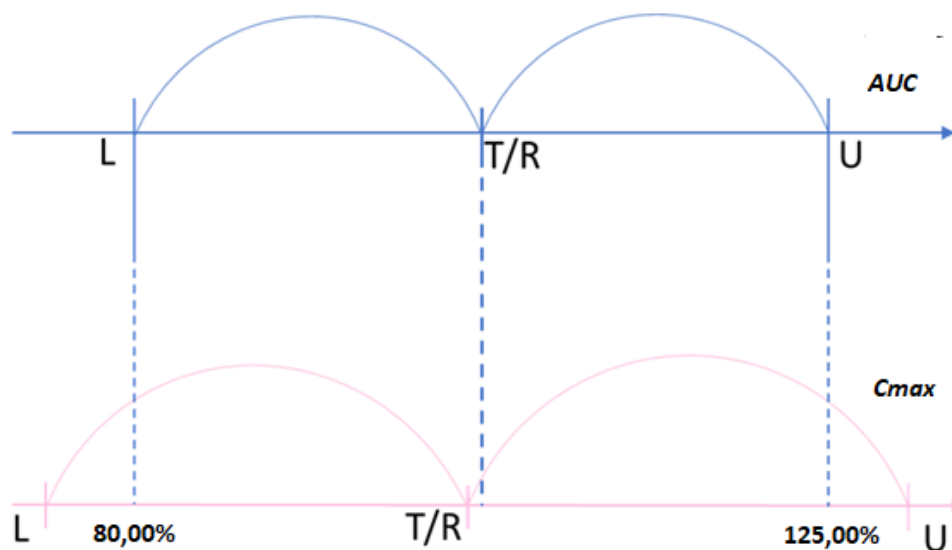
1.2 Высоковариабельные лекарственные препараты

С регуляторной точки зрения среди множества ЛП выделяют отдельную группу, которая характеризуется высокой вариабельностью таких ФК параметров как C_{max} и AUC , являющихся основными изучаемыми параметрами в исследованиях БЭ, поскольку именно они лучше всего характеризуют биодоступность твердых ЛФ для приема внутрь с немедленным высвобождением [49]. Такие препараты называют ЛП с высоковариабельными ФК параметрами (или высоковариабельными) [49, 98, 420, 448].

Согласно наиболее часто используемому определению высоковариабельные ЛП — это препараты, у которых коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) одного из 2 основных параметров биоэквивалентности (C_{max} и AUC) составляет $\geq 30\%$. Другими словами, это препараты, чья скорость и степень всасывания демонстрирует высокую вариабельность у одного и того же субъекта при приеме ЛП в одинаковой дозировке [44, 98].

Высокая внутрииндивидуальная вариабельность, чаще наблюдается для параметра C_{max} и может привести к отсутствию эквивалентности между исследуемым и референтным ЛП (см. рис. 6).

Высокая внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и границы биоэквивалентности.



Примечание: L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; T/R – отношение геометрических средних исследуемого (T) и референтного (R) препаратов; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; C_{max} – максимальная концентрация; 80,00-125,00% – границы признания биоэквивалентности.

Вариабельность может быть обусловлена многими факторами, которые включают физиологические и патофизиологические различия абсорбции, пост-абсорбционное распределение, факторы, ассоциированные со свойствами фармацевтической субстанции (HVD — Highly Variable Drugs), и факторы, ассоциированные с готовой лекарственной формой препарата (HVDP – Highly Variable Drug Products) [43, 49].

Таким образом, высоковариабельные ЛП — это ЛП с неустранимой высокой вариабельностью ФК параметров, а не любые ЛП, показавшие высокую вариабельность этих параметров в исследовании БЭ.

Так в России, до недавнего времени применялись границы 90 %-ного доверительного интервала для отношений средних значений AUC должны попадать в интервал 80,00-125,00 %, а для C_{max} — 75,00 – 133,00 % [21, 44]. То есть для всех ЛП вне зависимости от CV_{intra} были определены более широкие границы признания БЭ по показателю C_{max} , и не предполагалось выделение отдельной группы высоковариабельных ЛП. Такой подход ранее применялся и в Европейском союзе, однако в 2010 г. эти требования были пересмотрены в сторону ужесточения [44].

Что касается актуальной позиции FDA и EMA, то ни один из регуляторов не допускает априорное расширение границ признания БЭ для C_{max} для всех препаратов. Эти границы одинаковы и составляют 80,00–125,00 % и для AUC, и для C_{max} . EMA и FDA указывают, что для высоковариабельных препаратов должна быть обоснована высокая

вариабельность для референтного препарата [108, 236].

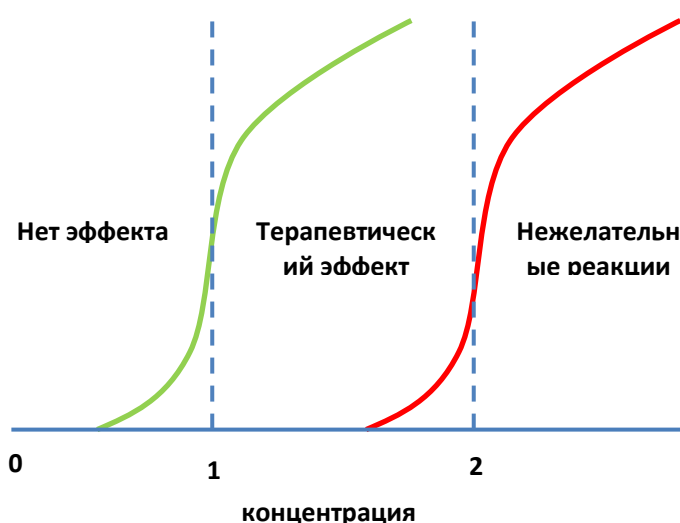
В России регуляторные требования в отношении препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью отсутствуют. Имеются лишь рекомендации в отношении таких препаратов, которые отражены в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» [24] и национальном стандарте ГОСТ Р 57679-2017 «Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности ЛП» [10]. Определение препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью и перечень таких препаратов в России не утверждены. В связи с чем является актуальным анализ зарубежных регуляторных документов с целью разработки национальных нормативно-правовых документов, содержащих основные понятия и требования в области государственного контроля и регулирования обращения этих препаратов, а также создание перечня высоковариабельных препаратов.

1.3 Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном

Согласно общепринятому определению, терапевтический диапазон (терапевтический индекс) — это показатель широты безопасного действия лекарственного средства, представляет собой отношение медианной летальной дозы (LD50) к медианной эффективной дозе (ED50) средства. Применительно к лекарственным средствам системного действия он выражается в отношении минимальной терапевтической и минимальной токсической концентрации [22, 45, 78].

Рисунок 7.

Терапевтический диапазон [78].



Примечание: зеленая линия — кривая «терапевтическая концентрация»; красная линия — «токсическая концентрация».

Таким образом, ЛП с УТД - это препараты, у которых терапевтический диапазон - разница между терапевтической и токсической сывороточными концентрациями лекарственных средств, сужен относительно такового для большинства препаратов, что говорит о том, что такие препараты в терапевтических дозах могут вызывать СНР [45, 78, 373]. Для препаратов, применяющихся в трансплантологии в качестве иммуносупрессантов, разрабатываются подходы к оценке терапевтического индекса [78, 172]. Также разрабатываются подходы к оценке противоэпилептических препаратов [78, 283, 367].

В связи с этим, подходы к экспертизе данной группы ЛП, проводимой в рамках государственной регистрации, на основании результатов исследования БЭ с общепринятыми границами признания БЭ требуют пересмотра и доработки. Это обусловлено тем, что для препаратов с УТД, например, дигоксина, димеркапрола, теофиллина, карбамазепина, такой подход может привести к заключению о биоэквивалентности, но в указанном диапазоне они могут вызывать СНР, и быть в большей степени опасными по сравнению с референтным препаратом, так как граница признания биоэквивалентности 80,00-125,00% допускает в некотором пределе вариацию параметров C_{max} и AUC (данный диапазон уже предусматривает возможность наличия 20% различий между сравниваемыми препаратами), что может оказаться критичным, особенно при замене терапии референтным препаратом на воспроизведенный препарат. Очевидно, что требования к препаратам с УТД должны быть более жесткими [45, 46, 78].

За рубежом широко обсуждаются особенности исследований БЭ препаратов с УТД («Narrow therapeutic index (NTI) drugs»). В некоторых странах они выделены законодательно и для их изучения определены особые критерии подтверждения биоэквивалентности. В ряде стран существуют перечни препаратов с УТД [78].

Например, в США, согласно руководству FDA от 2003 г., к ЛП с узким терапевтическим диапазоном относили препараты, содержащие определенные фармацевтические субстанции, подлежащие терапевтическому лекарственному мониторингу по концентрации вещества в крови или ФД эффектам, и/или в случае, если в документации на препарат (инструкция, упаковка) имеется указание об узком терапевтическом диапазоне [78]. К таким препаратам были отнесены, например, дигоксин, препараты лития, фенитоин, теофиллин, варфарин и другие [45, 78, 235].

В Европейском союзе законодательного определения лекарствам с УТД не дано, однако в руководстве ЕМА [236] по исследованиям БЭ отмечено, что дать четкое определение лекарствам с узким терапевтическим индексом невозможно [46, 78].

Таким образом, в мире существуют различные подходы к исследованиям БЭ ЛП с УТД. Несмотря на различия в подходах, прослеживается сходство в понимании того, что данная группа препаратов в той или иной степени требует более строго контроля со стороны регуляторных органов [45, 78].

В России регуляторные требования в отношении препаратов с узким терапевтическим диапазоном отсутствуют. Имеются лишь рекомендации в отношении таких препаратов, которые отражены в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» [24] и национальном стандарте ГОСТ Р 57679-2017 «Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности ЛП» [10]. Определение для препаратов с УТД и списки таких препаратов в России не утверждены [46, 78].

С учетом отсутствия регуляторных требований в России к регистрации, оценке и экспертизе препаратов с УТД необходим анализ зарубежных регуляторных документов с целью разработки национальных нормативно-правовых документов, содержащих основные понятия и требования в области государственного контроля и регулирования обращения этих препаратов [78].

1.4 Лекарственные препараты аналоги эндогенных соединений

Эндогенные соединения — это соединения, которые вырабатываются клетками организма человека вследствие протекающих в нем физиологических и (или) патологических процессов и которые, как правило, являются биологически активными веществами, участвующими в различных метаболических процессах организма [1]. Соответственно, ЛП, действующим веществом которых являются соединения близкие или эквивалентные веществам, синтезирующимся в организме человека, называются препаратами АЭС, например, гормоны [1, 79, 456].

На сегодняшний день насчитывается большое количество ЛП, являющихся АЭС, в основном это гормоны, ферменты, белки, ионы, витамины, ферменты (см. таблицу 7.).

Таблица 7

Лекарственные аналоги эндогенных соединений [1].

Гормоны	Ионы	Катехоламины	Прочие
тироксин, тестостерон, эстроген, прогестерон, стероидные гормоны, ФСГ, мелатонин, ЛГ, ТТГ, тиреотропин-рилизинг-гормон, антидиуретический гормон, гормон роста, АКТГ, кортиколиберин, паратиреоидный гормон, эритропоэтин, инсулин, глюкагон	калий, кальций, магний, железо, алюминий, цинк, натрий	адреналин, норадреналин, дофамин	панкреатин, витамины, аминокислоты, глюкоза, карнитин, урсодезоксихолиевая кислота

Примечания: ФСГ-фолликулостимулирующий гормон; ЛГ-лютеинизирующий гормон; ТТГ-тиреотропный гормон; АКТГ-адренокортикотропный гормон.

Изучение ФК препаратов АЭС осложняется присутствием в организме их эндогенного содержания (например, ионы, витамины, гормоны и так далее) [47, 79, 101,

244, 315, 311, 268, 443]. Эндогенные концентрации могут быть постоянными, или колебаться в разных пределах (например, из-за различных эндогенных процессов, циркадных ритмов и др.), что, соответственно может приводить к изменению параметров фармакокинетики таких ЛП [54, 79, 245, 263, 312, 345, 433]. Данная дополнительная вариабельность ФК имеет критичное значение в исследованиях БЭ, которые изначально предполагают наличие 20% различий между сравниваемыми препаратами [1, 42, 79].

Согласно действующему законодательству в Российской Федерации отдельных требований к ЛП - АЭС не предъявляется, однако, как отмечено выше - существуют определенные сложности изучения таких препаратов и их регистрации [47, 79].

При подготовке протоколов исследований препаратов левокарнитина, колекальциферола и др. аналогов эндогенных соединений были выявлены следующие частые ошибки: не учитывалось, что препарат является аналогом эндогенного вещества; не учитывались ФК и ФД особенности действующих веществ; не учитывалось, что эндогенная концентрация может варьировать в течение суток и исказить оценку исследуемых ФК-параметров; не была обоснована длительность забора крови для определения эндогенной концентрации; неполно описан метод поправки на эндогенный уровень [1, 79].

Таким образом, имеется потребность в тщательном анализе отечественного и зарубежного опыта проведения исследований биоэквивалентности препаратов АЭС [47, 79].

1.5 Прогнозирование результатов исследований биоэквивалентности

Прогнозирование результатов исследования биоэквивалентности является актуальной и важной задачей при разработке протоколов КИ биоэквивалентности, т.к. их число растет с каждым годом.

В настоящее время предлагаются различные подходы к прогнозированию результатов биоэквивалентности, основанные на различных математических моделях, использующих ограниченное число предикторов. В качестве последних все чаще используются испытания растворения препаратов *in vitro* [109, 301, 366]. С 1999 года были попытки прогнозирования ФК параметров в исследованиях биоэквивалентности с помощью искусственных нейронных сетей [338]. Однако до настоящего времени не один из способов оценки прогнозов не смог продемонстрировать убедительных результатов.

Известно, что успех исследования биоэквивалентности зависит от правильного статистического планирования биоаналитического исследования [63]. Существует прямая связь между количеством субъектов, включенных в исследование, внутрииндивидуальной вариабельностью лекарственных препаратов и мощностью исследования. Чем выше внутрииндивидуальная вариабельность исследуемых препаратов, тем больше количество

субъектов исследования требуется для достижения адекватной мощности результатов исследования [95].

Для моделирования прогнозов в клинической практике часто применяется последовательная процедура распознавания образов, основанная на поэтапном отдельном определении прогностической значимости признаков через оценку их информативности в отношении требуемого конечного результата, расчете прогностических коэффициентов и создании прогностической таблицы по типу патометрического анализа [69]. Данная методика известна еще с 1960 года, и впервые была предложена А. Вальдом [4]. Впоследствии она была дополнена и модифицирована в работах Генкина А.А. и Гублера Е.В. [11, 12, 13].

До настоящего времени данную методику прогнозирования к результатам КИ не применяли. Однако исследования биоэквивалентности проводятся по утверждённым и стандартным протоколам, с использованием стандартных наборов данных у здоровых добровольцев, что позволяет выполнить анализ по единому алгоритму и выявить ключевые факторы, связанные результатами исследования. Данные факторы вполне можно оценить, используя описанную выше методологию на основе патометрического анализа.

Поэтому актуально разработать модель прогнозирования биоэквивалентности, отличающуюся многообразием прогностических факторов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели и сформулированных задач в рамках диссертационной работы проведено комплексное аналитическое исследование, которое состояло из сравнительного анализа нормативных документов, научных публикаций и систематического обзора результатов официальных рандомизированных исследований биоэквивалентности, выполненных в соответствии с правилами надлежащей клинической практики и принципами доказательной медицины. Систематический анализ включал сравнительный анализ фармакокинетики лекарственных препаратов, оценку гендерных различий и факторов, ассоциированных с результатами биоэквивалентности. Систематический обзор проведен с использованием разработанной методологии, позволяющей исключить случайные и систематические ошибки. В систематическом обзоре использованы стандартизированные методы отбора и проверки результатов исследований с помощью актуальных методов математической и статистической оценки, применяемых в сравнительных рандомизированных фармакокинетических исследованиях. План-схема работы представлена на рисунках 8 и 9.

1. Сравнительный анализ нормативных документов и научных публикаций в отношении оценки биоэквивалентности ЛП с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов – аналогов эндогенных соединений и препаратов с узким терапевтическим диапазоном в рамках актуальной научной концепции терапевтической эквивалентности для определения их взаимозаменяемости.

В качестве источников информации (*объектов исследования*) использованы научные публикации; российские, зарубежные и международные нормативные правовые документы (и их проекты).

В качестве *методов исследований* использованы библиографический поиск; системный анализ источников информации: анализ научных публикаций, анализ зарубежных и отечественных нормативно-правовых документов; SWOT анализ согласно риск-ориентированной модели планирования клинических исследований.

В результате поиска отобрали 111 различных нормативных документов и экспертных отчетов из которых вопросам высоковариабельных препаратов был посвящены 37 документов, препаратам с узким терапевтическим диапазоном – 39, препаратам аналогам эндогенных соединений – 26, гендерным различиям – 2, прочие 27 документов посвящены общим вопросам регулирования обращения лекарственных средств, таким как разработка воспроизведённых ЛП, и их *in vivo* и *in vitro* изучение. Часть нормативных документов содержала информацию по нескольким рассматриваемым вопросам.

В том числе проведен сравнительный анализ регуляторных документов Администрации по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), Всемирной организации здравоохранения (WHO), Евразийской экономической комиссии (ЕЭК), Канадского регулятора обращения лекарственных средств (Health Canada), Японского национального института медицинских наук (NIHS), Российской Федерации, посвященных вопросам:

- биофармацевтической разработки синтетических пероральных воспроизведённых ЛП немедленного и модифицированного высвобождения;
- планирования и оценки результатов исследований биоэквивалентности ЛП с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, узким терапевтическим диапазоном и препаратов аналогов эндогенных соединений;
- оценки влияния гендерных различий на фармакокинетику воспроизведенных ЛП;
- возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на сравнительные исследования *in vitro* (процедура «biowaiver») при фармацевтической разработке, при регистрации и в случае пострегистрационных изменений синтетических пероральных воспроизведённых ЛП немедленного и модифицированного высвобождения.

Проведен библиографический поиск в базах данных MEDLINE (PubMed), Google, Researchgate (глубина поиска — с 1990 по 2019 гг.) в зависимости от поставленных в работе задач по ключевым словам: interchangeable, interchangeability, innovator product, brand medications, generic medications, generic substitution, biosimilar, bioequivalence, bioinequivalence, biowaiver, dissolution test, biopharmaceutics classification system, intra-individual variability, highly variable drugs, endogenous compound, endogenous drugs, narrow therapeutic drugs, pharmacokinetics gender differences.

В результате поиска отобрали 423 источника информации (58 источников посвящены вопросам высоковариабельных препаратов, 58 - препаратам с узким терапевтическим диапазоном, 25 - препаратам аналогам эндогенных соединений, 28 - вопросам гендерных различий фармакокинетики воспроизведенных ЛП, 254 - общим вопросам взаимозаменяемости, биофармацевтики, фармакокинетики и исследованиям биоэквивалентности).

Проведен сравнительный систематический анализ научных публикаций, посвящённых вопросам планирования и оценки результатов исследований биоэквивалентности ЛП с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, узким терапевтическим диапазоном и препаратов аналогов эндогенных соединений; оценки влияния гендерных различий на фармакокинетику воспроизведенных ЛП. Согласно SWOT анализу выявлено 28 факторов

связанных исходами исследований БЭ.

Стоит отметить, что работа не является исчерпывающим анализом всех имеющихся в настоящее время данных по вышеуказанным вопросам, а обобщает лишь актуальный зарубежный опыт и ключевые публикации в этих областях.

2. Систематический обзор исследований биоэквивалентности.

Анализ фармакокинетики.

Методика сбора данных носила проспективно-ретроспективный характер. Материал диссертации собран за период 2008 - 2019 г.

Проанализирована база данных официальных отчетов исследований ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России, отобрано 11 проспективных исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, выполненных в ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России. Результаты исследований были ослеплены и обезличены, включая торговые наименования лекарственных препаратов, идентификационные данные исследований и данные о добровольцах. Проводился анализ только параметров фармакокинетики и факторов, влияющих на результаты оценки биоэквивалентности.

Ретроспективный анализ проведен по базе данных официальных отчетов исследований биоэквивалентности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России согласно официальному разрешению. Отобрано 279 исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов. Все наблюдения зашифрованы с целью не допустить нарушения конфиденциальности данных, представляемых на экспертизу ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Все 290 исследований соответствовали правилами надлежащей клинической практики, принципам доказательной медицины и законодательству Российской Федерации.

На рисунке 10 представлена схема анализа. 287 исследований были с простым перекрестным дизайном в двух периодах, с двумя режимами терапии в двух последовательностях (так называемые 2x2x2 исследования) при однократном приеме натошак исследуемого препарата и препарата сравнения. 2 исследования были выполнены с неполным повторным дизайном с двумя режимами терапии в двух последовательностях в трех периодах (2x2x3), и 1 исследование с полным повторным дизайном с двумя режимами терапии в двух последовательностях в четырех периодах (2x2x4).

Рандомизационные схемы приема, исследуемого и референного препаратов, были индивидуальны в каждом исследовании, но во всех исследованиях каждый субъект принимал и исследуемый, и референтный препарат с периодом отмывки между приёмами.

В общей совокупности в исследования были включены 7985 здоровых добровольцев

(5399 мужчин и 2586 женщин) в возрасте 18-45 лет. Таким образом, были проанализированы более 31940 наборов данных (для параметра C_{max} и для параметра AUC , для каждого препарата и каждого субъекта).

Использованы следующие методы анализа:

- аналитический метод (включая общенаучные методы познания - методы индукции и дедукции, наблюдения и сравнения и др.) описания и обобщения данных ФК ЛП.
- метод экспертной оценки эффективности и безопасности ЛП – оценка эквивалентности в соответствии с разработанным алгоритмом и методологией.
- математический, статистический («STATISTICA» (версия 6.0), SPSS Statistics (версия 25), модули PowerTOST и ReplicateBE (начиная с версии 1.3-3) пакета статистических программ R). В рамках анализа провели расчет основных фармакокинетических параметров C_{max} , AUC и t_{max} , их усредненные значения, значения внутрииндивидуальной вариабельности для каждого исследования и взвешенные средние полученных коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности ($CV_{intra\ pooled}$). AUC рассчитывали методом трапеций в интервале времени от 0 до момента отбора биоматериала с концентрацией аналита выше нижнего предела количественного определения аналитического метода.

Фармакокинетические параметры C_{max} , AUC были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (Analysis of variance (ANOVA)). В дисперсионный анализ были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: последовательность приема препаратов, различия между субъектами, периоды исследования, различия между препаратами. На основании полученных значений остаточной вариации MSE были рассчитаны значения CV_{intra} для каждого параметра по формуле:

$$CV_{intra} = \sqrt{[\exp(MSE) - 1] * 100}.$$

Для $CV_{intra\ pooled}$ также рассчитана верхняя граница 80% доверительного интервала, как наиболее приемлемая оценка внутрииндивидуальной вариабельности лекарственного средства по данным метаанализа нескольких исследований биоэквивалентности. Данную оценку можно рекомендовать использовать для расчета размера выборки в исследованиях биоэквивалентности.

Анализ гендерных различий фармакокинетики воспроизведённых ЛП в сравнении с референтными препаратами. Схема анализа представлена на рисунке 11.

Объектом исследования являются данные C_{max} , AUC , CV_{intra} , T/R рассчитанные отдельно для субъектов мужского и женского пола. Собраны данные 193 исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с участием субъектов обоего пола.

Данные исследований с выборкой субъектов только одного пола не включались в анализ. Характеристики субъектов представлены на рисунке 12.

191 исследования были с простым перекрестным дизайном в двух периодах, с двумя режимами терапии в двух последовательностях (так называемые 2x2x2 исследования) при однократном приеме натошак исследуемого препарата и препарата сравнения. 2 исследования были выполнены с неполным повторным дизайном с двумя режимами терапии в двух последовательностях в трех периодах (2x2x3).

В общей совокупности в исследования были включены 4949 здоровых добровольцев (2405 мужчин и 2544 женщин) в возрасте 18-45 лет. Таким образом, были проанализированы более 19796 наборов данных (для параметра C_{max} и для параметра AUC , для каждого препарата и каждого субъекта).

Использованы следующие методы исследования:

- аналитический метод (включая общенаучные методы познания - методы индукции и дедукции, наблюдения и сравнения и др.) описания и обобщения данных фармакокинетики ЛП у мужчин и женщин.

- математический, статистический (SPSS Statistics (версия 25), модуль ReplicateBE (начиная с версии 1.3-3) пакета статистических программ R). В рамках анализа провели расчет основных фармакокинетических параметров C_{max} и AUC для мужчин и женщин. AUC рассчитывали методом трапеций. Фармакокинетические параметры были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (Analysis of variance (ANOVA)). В дисперсионный анализ были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: последовательность приема препаратов, различия между субъектами, периоды исследования, различия между препаратами. На основании полученных значений остаточной вариации MSE были рассчитаны значения CV_{intra} для каждого пола по формуле:

$$CV_{intra} = \sqrt{[\exp(MSE) - 1] * 100}.$$

Согласно полученным значениям геометрических средних параметров C_{max} и AUC исследуемых (Т) и референтного (R) препарата у мужчин и женщин рассчитали отношение геометрических средних Т/R. Клинически значимая разница отношений геометрических средних Т/R у мужчин и женщин принята за 20%.

Также были выполнены расчеты 90% доверительных интервалов биоэквивалентности для мужчин и женщин с учетом полученных значений CV_{intra} и отношения геометрических средних Т/R для каждого пола.

Расчеты фармакокинетических параметров, CV_{intra} , отношения геометрических средних Т/R и 90% доверительных интервалов были проведены с использованием программ

SSPS Statistics v. 25. и Microsoft Office Excel 2016. Разницу между группами по параметрам CV_{intra} и отношению геометрических средних T/R фармакокинетических параметров C_{max} и AUC у мужчин и женщин оценивали с помощью критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Оценку ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров и не эквивалентных результатов исследований биоэквивалентности препаратов выполняли, используя критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или критерий Фишера. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Анализ факторов, влияющих на результаты исследований биоэквивалентности.

Объектом исследования являются факторы, выявленные в ходе проведенного анализа 290 исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Схема анализа представлена на рисунке 13. В 252 исследованиях были достигнуты 90% доверительные интервалы, укладывающиеся в установленный диапазон 80,00-125,00%, и в 38 исследованиях - границы 90% доверительных интервалов выходили за рамки указанного диапазона (исследования были выполнены в соответствии с устаревшими требованиями и установленными границами для параметра C_{max} 75,00-133,00%). Таким образом, были сформированы две группы наблюдений (А и В): «эквивалентные» и «неэквивалентные».

По каждому исследованию сформированы факторы, которые могут повлиять на прогноз результатов исследований биоэквивалентности. Нормальность распределения признаков в группах наблюдений определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, различия по каждому признаку рассчитывались с помощью критерия Стьюдента в случае нормального распределения или критерия Мана-Уитни в случае распределения отличного от нормального. Для обоснования включения ряда факторов применяли метод корреляционного анализа.

Для наиболее значимых признаков определены значения информативности по формуле Кульбака в модификации Гублера Е.В. [12]. Факторы с низкой информативностью были подвергнуты многофакторному анализу с целью извлечения объединенных факторов и оценкой их информативности.

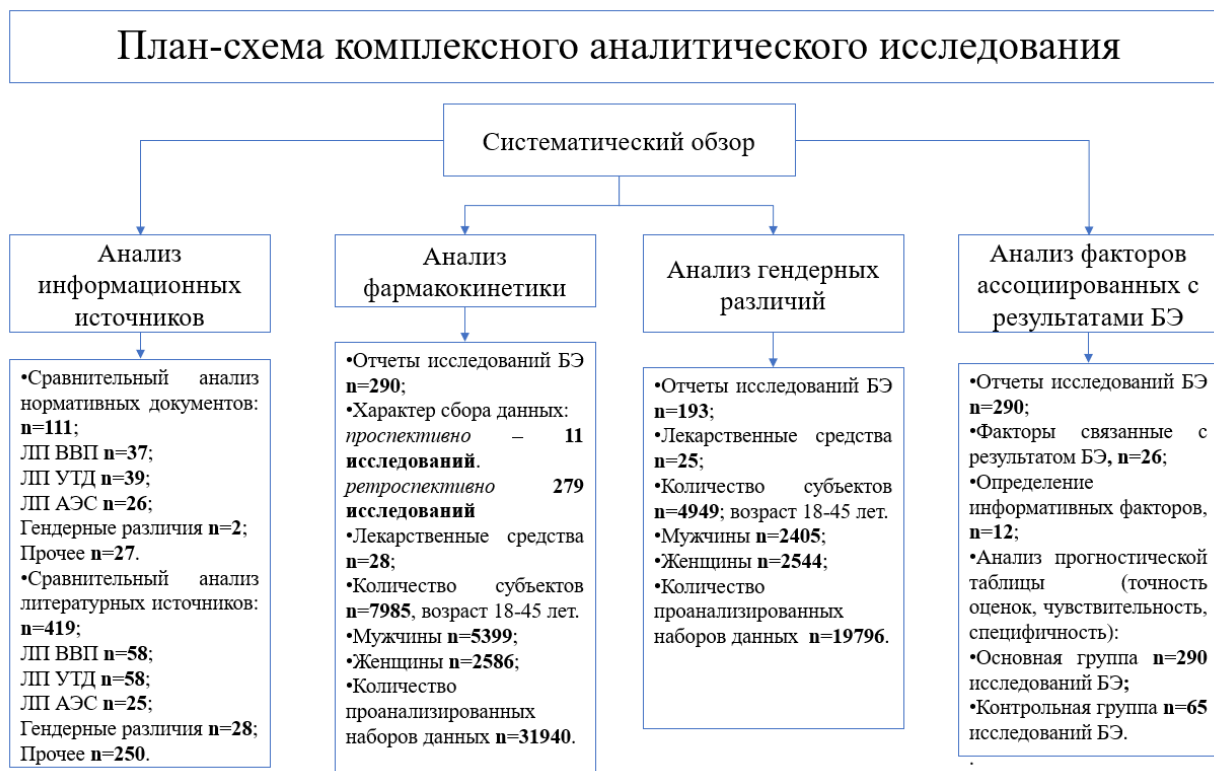
Факторы со значением информативности более 0,5 включены в прогностическую таблицу, в которой для каждого фактора определены интервалы значений и соответствующие им прогностические коэффициенты (баллы). Пороги для принятий решений определены по методу последовательного статистического анализа А. Вальда [4] исходя из значений ошибок I и II рода (5% и 20%, соответственно), принятых в

исследованиях биоэквивалентности.

Проверка точности прогнозов, чувствительности и специфичности модели были выполнены на обучающей выборке из 290 проанализированных исследований и контрольной выборке из результатов ретроспективной оценки 65 исследований, определенных при случайном поиске по данным литературы.

Статистический анализ выполняли с помощью программ SPSS Statistics v. 25. и Microsoft Office Excel 2016.

Рисунок 8.



Примечания: ЛП – лекарственный препарат; ВВП – препараты с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью; УТД – узкий терапевтический диапазон; АЭС – аналог эндогенного соединения; n – количество проанализированных исследований биоэквивалентности или количество субъектов в клиническом исследовании; БЭ – исследования биоэквивалентности; 2x2x2 – простой перекрестный дизайн в 2 периодах и 2 последовательностях приема 2 препаратов.

Рисунок 9.

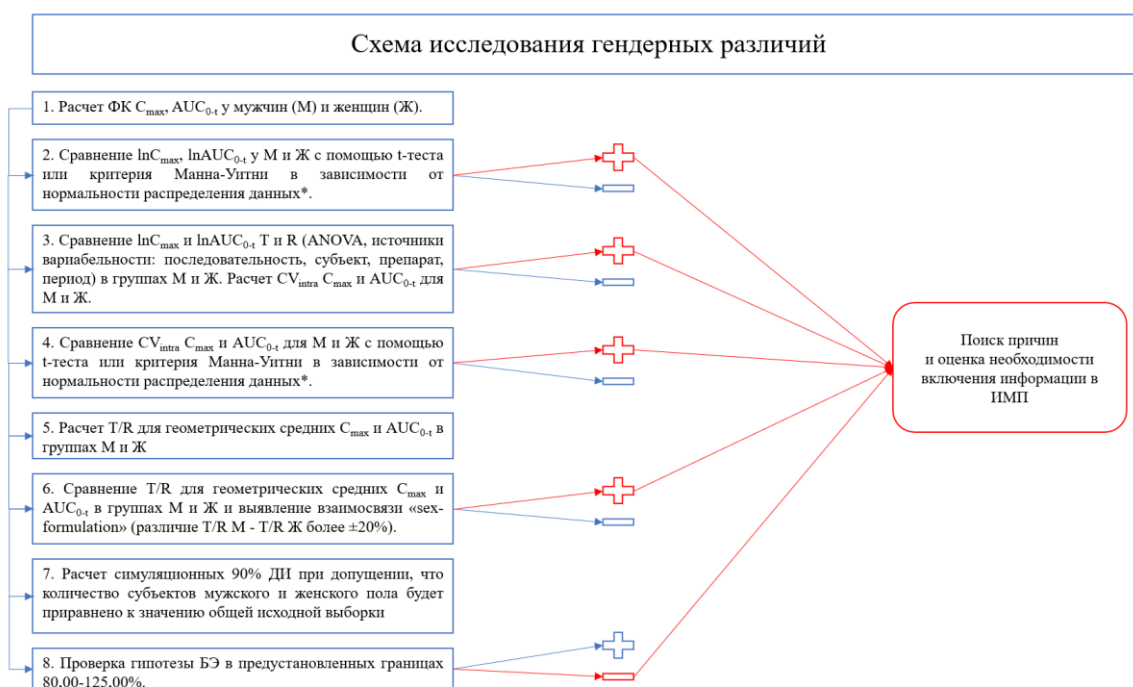


Рисунок 10.



Примечания к рис. 9 и 10: * - в проанализированных исследованиях параллельный дизайн не использовался; ЛПИ – лекарственный препарат; ВВВ – высокая внутрииндивидуальная вариабельность; УТД – узкий терапевтический диапазон; АЭС – аналог эндогенного соединения; C_{max} - максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} - площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; MRT – среднее время удерживания, характеризующее среднее время пребывания в организме лекарственного средства; $t_{1/2}$ – период полувыведения; БЭ – исследования биоэквивалентности; 2x2x2 – простой перекрестный дизайн в 2 периодах и 2 последовательностях приема 2 препаратов; 2x2x3 – не полный повторный дизайн в 3 периодах и 2 последовательностях приема 2 препаратов; 2x2x4 – полный повторный дизайн в 4 периодах и 2 последовательностях приема 2 препаратов; T – исследуемый препарат, R – референтный препарат; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; ФК – фармакокинетический.

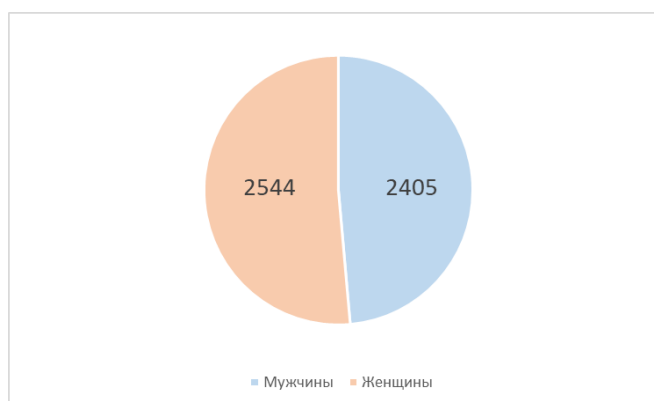
Рисунок 11.



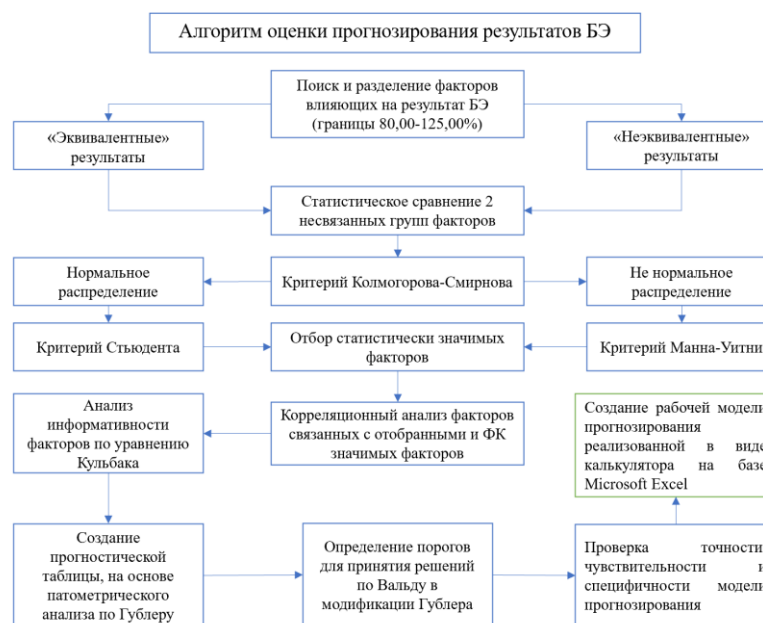
*Примечание: * - нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова; М – мужчины; Ж – женщины; $\ln$ – натуральный логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови; Т – исследуемый препарат, R – референтный препарат; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; БЭ – исследования биоэквивалентности.*

Рисунок 12.

Характеристики субъектов.



Алгоритм оценки прогнозирования результатов БЭ.



Примечание: ФК – фармакокинетический; БЭ - исследования биоэквивалентности

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

3.1. Систематический обзор нормативных документов и научных публикаций

3.1.1. Лекарственные препараты с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью

3.1.1.1 Определение высоковариабельных препаратов

С регуляторной точки зрения, среди множества ЛП выделяют отдельную группу, которая характеризуется высокой вариабельностью таких фармакокинетических параметров как C_{max} и AUC , являющихся основными изучаемыми параметрами в исследованиях БЭ, поскольку именно они лучше всего характеризуют биодоступность твердых ЛФ для приема внутрь с немедленным высвобождением. Такие препараты называют ЛП с высоковариабельными ФК параметрами (или высоковариабельными) [49, 321].

Высоковариабельные ЛП — это препараты, у которых коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) одного из 2 основных параметров биоэквивалентности (C_{max} и AUC) составляет $\geq 30\%$. Под внутрииндивидуальной вариабельностью имеют ввиду остаточную вариабельность (средний квадрат ошибки (MSE)) ФК параметров, за вычетом влияния прочих источников вариабельности (таких как, влияние эффектов последовательности, периода, межсубъектных различий) после дисперсионного анализа ANOVA. Остаточная вариабельность демонстрирует различия в скорости и степени всасывания лекарственного вещества у одного и того же субъекта при приеме двух ЛФ одного и того лекарственного вещества в одинаковой дозировке и при одинаковом пути введения. Числовое значение данной вариабельности называется коэффициентом внутрииндивидуальной вариабельности и выражается в процентах.

Вариабельность может быть обусловлена многими факторами, которые включают физиологические и патофизиологические различия абсорбции [348], пост-абсорбционное распределение, факторы, ассоциированные со свойствами фармацевтической субстанции, и факторы, ассоциированные с готовой лекарственной формой. Факторы, влияющие на вариабельность в исследованиях БЭ, можно разделить на 2 группы: контролируемые и неконтролируемые (см. таблицу 8) [43, 44, 49]. Более подробно указанные факторы описаны ниже.

Таблица 8.

Факторы, влияющие на вариабельность лекарственного препарата.

Неконтролируемые факторы	Контролируемые факторы
Обусловленные характеристиками субъекта: - между субъектами; - внутрисубъектные.	Эффекты переноса
Обусловленные свойствами фармацевтической субстанции: - молекулярные свойства, - физико-химические свойства, - свойства твердой фазы.	Временные точки забора образцов для анализа
Взаимодействие субъект - ЛФ	Физиологические факторы: - опорожнение желудка; - прием пищи, жидкости и других лекарственных средств; - суточные изменения.
Случайная ошибка	Различия в составе и технологии производства между исследуемым и референтным препаратами
	Качество проведения исследования биоэквивалентности

Влияние контролируемых факторов можно исключить надлежащим проведением исследования БЭ и/или надлежащей разработкой готового ЛП. Подтверждение последнего и есть цель любого исследования БЭ. Исключить влияние неконтролируемых факторов не представляется возможным, именно они и являются причиной отнесения ЛП к высоковариабельным [43].

Таким образом, высоковариабельные ЛП — это ЛП с неустранимой высокой вариабельностью фармакокинетических параметров, а не любые ЛП, показавшие высокую вариабельность фармакокинетических параметров в исследовании ФК эквивалентности [43].

Причины высокой вариабельности

Для понимания причин высокой вариабельности необходимо вспомнить ключевые характеристики ФК лекарственных средств для приема внутрь [43].

После того как готовая ЛФ препарата для приема внутрь распадается, из нее высвобождается действующее вещество, которое растворяется в жидких средах желудка и кишечника, при этом готовая ЛФ препарата должна быть надлежащего качества. Растворенное действующее вещество всасывается через стенку кишечника, попадает в печень через воротную вену, и из печени поступает в системный кровоток, где возможно определение ФК параметров действующего вещества. Из системного кровотока, действующее вещество попадает к месту своего действия, в результате чего достигается клинический ответ, т.е. становится возможным измерение соответствующих фармакодинамических или терапевтических параметров [43].

Таким образом, в отношении представленного процесса можно выделить следующие критические этапы, которые могут внести вклад в вариабельность – характеристики готовой ЛФ, всасывание (абсорбция) действующего вещества и его биотрансформация (процессы

метаболизма) [43].

Предполагается, что самым достоверным способом оценки БЭ должно быть сравнение исследуемого и референтного ЛП на этапе «готовой ЛФ» при исключении факторов, которые могут оказывать влияние на вариабельность и способствовать ее увеличению, но в настоящее время, это невозможно, т.к. основным способом подтверждения БЭ является исследование *in vivo* [43].

К факторам, способствующим высокой вариабельности ФК параметров, относят факторы, связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и пищеварительной системой. Так, на абсорбцию действующего вещества могут значительно повлиять следующие факторы: скорость опорожнения желудка (около 15 минут, но не более 2 часов), транзит через кишечник (скорость абсорбции отличается в различных отделах желудочно-кишечного тракта), значения pH в просвете желудка и кишечника (кислоты легче всасываются в желудке, а основания — в тонкой или толстой кишке), концентрации сурфактантов в просвете ЖКТ (в т.ч., фосфолипидов, желчных кислот) и присутствие или отсутствие пищи в ЖКТ. Высокую вариабельность можно ассоциировать также и с особенностями метаболизма конкретного действующего вещества, в частности — с экстенсивным пресистемным метаболизмом в просвете ЖКТ или в клетках слизистой оболочки ЖКТ, с эффектом «первичного» прохождения через печень (некоторые действующие вещества под влиянием ферментов печени подвергаются значительным изменениям при их первом попадании в печень через систему воротной вены). Для препаратов, которые подвергаются экстенсивному пресистемному метаболизму, эффекты различных биотрансформаций в стенке кишечника и/или в печени, способствуют вариабельности, наблюдаемых фармакодинамических эффектов действующего вещества [43].

Низкая системная биодоступность исходного вещества также может сопровождаться высокой вариабельностью, если плазменные концентрации действующего вещества находятся на пределе количественного определения биоаналитической методики [43].

Факторы, вносящие вклад в вариабельность со стороны физиологии человека или связанные с аналитическими методиками определения концентраций исследуемых аналитов, могут в той или иной степени контролироваться за счет проведения клинического исследования надлежащим образом [43].

Однако вариабельность может быть связана также и с характеристиками самого действующего вещества (фармацевтической субстанции), и в меньшей степени с характеристиками готовой ЛФ. Состав ЛП и ЛФ могут также повлиять на вариабельность параметров БЭ. Например, если скорость высвобождения действующего вещества из ЛФ является высоковариабельной, этот фактор может привести к высокой вариабельности параметров БЭ и может свидетельствовать о низком качестве ЛП (например, невалидированный

процесс производства, некачественная фармацевтическая разработка) [43].

Таким образом, существует две основных причины возможной variability ФК параметров, связанных с лекарственным препаратом: (1) variability из-за химико-физических особенностей и особенностей ФК действующего вещества, и (2) variability, вызванная особенностями ЛФ и состава препарата. Если высокая variability обусловлена ФК действующего вещества, то для достижения успеха в исследовании БЭ, скорее всего, будет необходимо включение большего количества добровольцев, т.к. контролировать variability, ассоциированную с ЛП, невозможно. Тем не менее высокая variability, обусловленная составом или лекарственной формой препарата, может отражать низкое качество либо исследуемого, либо референтного препарата, и может быть выявлена до проведения исследований *in vivo* [43].

Высокая внутрииндивидуальная variability приводит к тому, что для соответствия данных ЛП критериям признания БЭ в исследованиях со стандартным дизайном требуется участие сравнительно большого числа добровольцев (см. таблицу 9). Проведение исследований с таким количеством добровольцев требует наличия специализированных клинических и лабораторных центров, которые смогут обеспечить материальную часть исследования, а также значительно увеличивает финансовые затраты. В связи с этим для высоковариабельных ЛП крайне желательно наличие и других, отличных от традиционных, подходов для подтверждения БЭ [43].

3.1.1.2 Дизайн исследования и субъекты исследования

Для высоковариабельных ЛП надлежащего качества возможно несоответствие стандартным критериям БЭ в исследованиях с классическим перекрестным дизайном при фиксированной численности добровольцев (24-36 субъектов), а для подтверждения БЭ может потребоваться включение значительно большего числа субъектов [43, 83].

Высокая внутрииндивидуальная variability приводит к тому, что для соответствия данных ЛП критериям признания БЭ в исследованиях со стандартным дизайном требуется участие сравнительно большого числа добровольцев (см. таблицу 9) [43, 98]. Меньшее количество добровольцев может оказаться достаточным для получения статистически значимых результатов и подтверждения БЭ при использовании повторного (репликативного) дизайна исследования, который, как показывает практика, позволяет значительно уменьшить количество добровольцев (см. таблицу 9) [43]. Общий принцип заключается в том, что для высоковариабельных препаратов в исследовании с повторным дизайном должна быть подтверждена высокая variability ФК параметра референтного препарата.

Таблица 9.

Число субъектов, требуемых для демонстрации биоэквивалентности при мощности исследования 80% в зависимости от CV_{intra} .

Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}), %	Размер выборки для двухпериодного перекрестного исследования. $GMR=1$	Размер выборки для четырёхпериодного исследования с двумя перекрестами (полный повторный дизайн). $GMR=1$
15	10	6
30	32	18
45	66	34
60	108	56
75	156	80

Примечания: GMR – отношение геометрических средних (точечная оценка). При $CV_{intra} = 30\%$, мощности исследования 80 % и прогнозируемом отношении генеральных средних равном 1, необходимо включение не менее 32 субъектов в исследование со стандартным дизайном и всего 18 субъектов в исследовании с повторным дизайном.

Дизайн может быть полным повторным — с четырьмя периодами приема препаратов (каждый из добровольцев получает исследуемый или референтный препарат по два раза) и неполным повторным — с тремя периодами и одним перекрестом (каждый из добровольцев принимает референтный препарат не менее двух раз) (см. таблицы 10 и 11). Следует отметить, что рекомендуется, чтобы число последовательностей было не более 2 [43, 240]. Такого типа дизайны позволяют значительно сократить число здоровых добровольцев, требуемых для достижения необходимой мощности в исследованиях БЭ высоковариабельного препарата. В исследовании БЭ с таким дизайном с использованием мультипликативной модели должен быть определен средний квадрат «ошибки» ($MSE = \sigma_w^2$) логарифмически преобразованных данных в рамках дисперсионного анализа ANOVA для референтного препарата [43]. На основании полученного среднего квадрата ошибки референтного препарата и регуляторной константой $k = 0,76$ определяется граница признания БЭ.

Таблица 10.

Исследование с полным повторным дизайном.

	Период			
	1	2	3	4
	T	R	R	T
Последовательность	R	T	T	R

Примечание: T – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

Таблица 11.

Исследование с полу-повторным дизайном.

	Период		
	1	2	3
	T	R	R
Последовательность	R	T	R

Примечание: T – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

Резюмируя вышесказанное, для высоковариабельных ЛП необходимо основательно подходить к выбору дизайна исследования и количества добровольцев.

Не рекомендуется использовать стандартный перекрестный дизайн исследования для

высоковариабельных ЛП, т.к. для подтверждения БЭ в границах признания 80,00-125,00% потребуется чрезмерное количество субъектов исследования и соответствующие финансовые затраты [83].

При повторном дизайне можно ограничиться меньшим количеством добровольцев, расширить границы признания биоэквивалентности до 70,00-133,00% и более.

3.1.1.3 Выбор границ признания биоэквивалентности

В исследованиях БЭ с однократным приемом ЛП к исследуемым ФК параметрам относятся: AUC_{0-t} или AUC_{0-72} соответственно и C_{max} . Отношение данных параметров исследуемого ЛП к референтному ЛП должно лежать в интервале 80,00–125,00 % при 90 %-ном доверительном интервале.

Для высоковариабельных препаратов допускается расширение данной границы для C_{max} в зависимости от значения σ_w (оценка внутрииндивидуальной вариабельности CV_{intra}) референтного препарата, полученного в исследовании с повторным дизайном.

Оценка внутрииндивидуальной вариабельности CV_{intra} может быть рассчитана на основе среднего квадрата «ошибки» ($MSE = \sigma_w^2$), определяемого при ANOVA логарифмически преобразованных данных, полученных в исследовании биоэквивалентности.

Вычисляется CV_{intra} по формуле:

$$CV_{intra} = \sqrt{\exp MSE - 1}$$

или

$$CV_{intra} = \sqrt{\exp(\sigma_w)^2 - 1}$$

Формулы для определения нижней и верхней границы признания БЭ для величин в исходных единицах измерения выглядят так:

$$[L, U] = \exp[\pm k\sigma_w],$$

где k регуляторная константа, $k = 0,76$

В зависимости от значения σ_w референтного (σ_{wR}) препарата расширение границ 90 % доверительного интервала для C_{max} возможно только в пределах 69,84 – 143,19, что равно $CV_{intra} \geq 50\%$. При этом точечная оценка отношения геометрических средних для C_{max} должна находиться в пределах 80,00 – 125,00 %. Расширение для параметра AUC_{0-t} или AUC_{0-72} не допустимо [49].

3.1.1.4 Статистический анализ

Статистическая гипотеза

В отношении обычных препаратов. Применяются нулевые гипотезы:

$$\mu_T/\mu_R < \theta_L \text{ или } \mu_T/\mu_R > \theta_U,$$

и альтернативы:

$$\theta_L \leq \mu_T/\mu_R \leq \theta_U;$$

где μ_T/μ_R — это отношение генеральных средних исследуемого и референтного препаратов в исходных единицах измерения; θ_L и θ_U — нижняя и верхняя принятые допустимые границы БЭ.

В случае проведения логарифмического преобразования формулировка гипотез также трансформируется, при этом требуется показать, что $\theta_{lnL} \leq \mu_{lnT} - \mu_{lnR} \leq \theta_{lnU}$.

Такую модель называют биоэквивалентность в среднем (average bioequivalence (ABE)), по-другому ее можно представить следующим образом [44]:

$$\ln(0,8) \leq (\mu_{lnT} - \mu_{lnR}) \leq \ln(1,25) \text{ или } -0,223 \leq (\mu_{lnT} - \mu_{lnR}) \leq 0,223.$$

В отношении же высоковариабельных ЛП подход условно схож, но имеются некоторые отличия. В основе его лежит подход БЭ в среднем с масштабированием (scaled average bioequivalence (SABE)). Математически критерий для обоих подходов выглядит следующим образом [44]:

$$-\theta_s \leq (\mu_{lnT} - \mu_{lnR})/\sigma_{WR} \leq \theta_s,$$

где σ_{WR} — оценка внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} референтного препарата.

или

$$-\theta_s \sigma_{WR} \leq \mu_{lnT} - \mu_{lnR} \leq \theta_s \sigma_{WR}.$$

По-другому (по аналогии со стандартной моделью) эту формулу можно представить в виде:

$$(\theta_L/\sigma_0) \cdot \sigma_{WR} \leq \mu_{lnT} - \mu_{lnR} \leq (\theta_U/\sigma_0) \cdot \sigma_{WR}$$

или

$$-(0,223/\sigma_0) \cdot \sigma_{WR} \leq \mu_{lnT} - \mu_{lnR} \leq (0,223/\sigma_0) \cdot \sigma_{WR},$$

где σ_0 и σ_W , по сути, служат для варьирования границ признания БЭ ($\sigma_0=0,294$, регуляторная константа; σ_{WR} — оценка внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} референтного препарата).

Отношение θ/σ_0 или $0,223/0,294$ называют регуляторной константой и обозначают k , $k = 0,76$.

Таким образом, нижняя граница для разности ФК показателей представляет собой $-0,76 \cdot \sigma_{WR}$, а верхняя граница — $0,76 \cdot \sigma_{WR}$ на логарифмической шкале. Запись формулы для определения нижней и верхней границы признания БЭ для величин в исходных единицах измерения выглядит так [44]:

$$[L, U] = \exp[\pm k \sigma_{WR}]$$

Статистическая модель

При проведении исследований БЭ используют аддитивную или мультипликативную статистические модели, однако в связи с тем, что распределение параметров C_{max} и AUC_{0-t} (или

AUC_{0-72}) чаще всего асимметричное, обычно прибегают к логарифмическому преобразованию ФК ответов, используя соответствующую мультипликативную статистическую модель [43].

Дисперсионный анализ

Сравнение исследуемых ФК параметров проводят с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для этого предварительно проводят логарифмическое преобразование данных. После чего проводят дисперсионный анализ и на основе его результатов строят доверительные интервалы (в логарифмической шкале) для различия между сравниваемыми препаратами. Затем полученные доверительные интервалы подвергаются обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения. Непараметрические методы анализа не допускаются.

В отношении высоковариабельных препаратов в ANOVA должны быть включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариабельность данных: различия между препаратами, различия между субъектами (межиндивидуальные различия), последовательность приема препаратов, периоды исследования, эффект переноса.

По результатам дисперсионного анализа рассчитывается средний квадрат «ошибки» MSE для референтного препарата, который, равен квадрату σ_w , и на основании которого строится доверительный 90% интервал, по вышеприведенной формуле [49, 53].

3.1.1.5 Оценка результатов

Исследуемый препарат признается БЭ референтному препарату, в случае если границы оцененного доверительного интервала для AUC_{0-t} ($AUC_{0-72 ч}$) находятся в пределах 80,00-125,00%.

Граница БЭ для показателя C_{max} определяется исходя из полученных данных в отношении коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности референтного препарата (см. п. 3.1.1.4). Расширение границ 90 % доверительного интервала для C_{max} возможно только в пределах 69,84 – 143,19, что равно $CV_{intra} \geq 50\%$. При этом точечная оценка отношения геометрических средних для C_{max} должна находиться в пределах 80,00 – 125,00 %.

3.1.2. Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном

Анализ данных литературы показал, что существуют разные точные определения ЛП с УТД, однако общепризнано, что к данной группе ЛП должны относиться лекарства, которые при незначительных изменениях в дозировке или концентрации в крови могут приводить к серьезным терапевтическим осложнениям и/или нежелательным реакциям, которые являются жизнеугрожающими или приводят к стойкой или значительной нетрудоспособности, или инвалидности [45, 78, 240, 448].

3.1.2.1 Определение препаратов с узким терапевтическим диапазоном

ЛП с УТД характеризуются незначительной разницей между терапевтической и

токсической концентрациями, что говорит о том, что такие препараты в терапевтических дозах могут приводить к различным терапевтическим неудачам, например, СНЯ [46, 78].

В США законодательно дано определение лекарствам с узким терапевтическим диапазоном (21CFR 320.22(c)): имеется менее, чем двукратное различие в медианной летальной дозе (LD50) и медианной эффективной дозе (ED50) или; имеется менее, чем двукратные различия между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови; безопасное и эффективное применение лекарственного средства требует тщательного титрования и мониторинга пациента [45, 78, 448].

В то же время не все препараты, подлежащие терапевтическому мониторингу, имеют УТД. Поэтому, например, руководство FDA рекомендует спонсорам и/или заявителям обращаться к соответствующему экспертному подразделению с целью оценки и установления того, следует ли считать конкретное лекарственное средство препаратом с УТД. Кроме того, спонсорам рекомендовано предъявлять повышенные требования к таким препаратам и проводить дополнительные испытания с целью обеспечения их качества, эффективности и безопасности. Тем не менее руководство рекомендует оставить традиционные границы признания БЭ 80,00-125,00% неизменными для показателей биодоступности (AUC и C_{max}) препаратов с УТД, если не приведены иные указания в отдельных руководствах по конкретным лекарственным средствам (на официальном сайте FDA возможен поиск по международным непатентованным наименованиям) [46, 78].

Несмотря на четкую позицию в отношении препаратов с УТД и имеющиеся законодательные инструменты регулирования их обращения, в США в данное время нет утвержденного списка препаратов с УТД. Однако ранее, в руководстве по внесению пострегистрационных изменений для препаратов с немедленным высвобождением был опубликован список таких препаратов: аминофиллин, карбамазепин, клиндамицин, клонидин, дифиллин, дизопирамид, этинилэстрадиол/прогестин, гуанетидин, изоэтарин, изопротеренол, лития карбонат, метапротеренол, миноксидил, окстрифиллин, фенитоин, празозин, примидон, прокаинамид, хинидин, теофиллин, вальпроевая кислота, дивалпрокс натрия, варфарин (см. таблицу 12) [78, 235].

В Европейском союзе законодательного определения лекарствам с узким терапевтическим индексом не дано, однако в руководстве ЕМА [236] по исследованиям биоэквивалентности отмечено, что дать четкое определение лекарствам с узким терапевтическим индексом невозможно, поэтому отнесение их к этой группе следует решать в индивидуальном порядке, исходя из клинических соображений. В то же время, согласно руководству, к таким средствам должны быть применены более жесткие требования в виде сужения границ признания биоэквивалентности для AUC и C_{max} - 90,00–111,11 %. Это обусловлено попыткой «регуляторно»

уменьшить возможную вариабельность воспроизведенных лекарств по отношению к референтным, т.е. оценка внутрииндивидуальной вариабельности не должна превышать 0,10 ($CV_{intra} \leq 10\%$). Также в ЕМА предложили отдельные руководства по исследованию биоэквивалентности такролимуса, сиролимуса, эверолимуса^{6,7,8}, которые относят к средствам с узким терапевтическим индексом. Согласно данным рекомендациям для параметра AUC установлена граница биоэквивалентности 90,00-111,11%, а для C_{max} - 80,00-125,00%. Для циклоспорина установлены границы 90,00-111,11% для обоих параметров [78, 134].

Требования, предъявляемые «Health Canada» (Канада) к препаратам с узким терапевтическим диапазоном несколько отличаются от описанных ранее. Так, для AUC и для C_{max} границы признания биоэквивалентности должны находиться в пределах 90,00-112,00% и 80,00-125,00% [135]. Также в Канаде имеется утвержденный список препаратов с узким терапевтическим диапазоном: циклоспорин, дигоксин, флекаинид, литий, фенитоин, сиролимус, теофиллин, варфарин (см. таблицу 12) [78, 135, 265].

В Японии границы признания биоэквивалентности для AUC и C_{max} в отношении препаратов с УТД применяются стандартные границы признания биоэквивалентности 80,00-125,00% [78, 202, 266]. Однако если не эквивалентны профили растворения в тесте сравнительной кинетики растворения *in vitro* для дополнительных дозировок препаратов с немедленным высвобождением или лекарственный препарат представляет собой готовую ЛФ с модифицированным высвобождением, необходимо выполнять дополнительные исследования *in vivo*. Кроме того, в Японии имеется утвержденный список препаратов с узким терапевтическим диапазоном: апридин, карбамазепин, клиндамицин, клоназепам, клонидин, циклоспорин, дигитоксин, дигоксин, дизопирамид, этинил эстрадиол, этосуксимид, гуанетидин, изопреналин, литий, метотрексат, фенобарбитал, фенитоин, празосин, примидон, прокаинамид, хинидин, гипогликемические средства группы сульфонилмочевины (ацетогексамид, глибенкламид, гликлазид, гликопирамид, толазамид, толбутамид), такролимус, производные теофиллина (аминофиллин, холина теофиллинат, дипрофиллин, проксифиллин, теофиллин), вальпроевая кислота, варфарин, зонисамид, глибузол (см. таблицу 12) [45, 78, 266, 265].

На территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС), согласно Руководству «Правила проведения исследований биоэквивалентности ЛП в рамках Евразийского

⁶ Product-specific bioequivalence guidance Everolimus, 2017. [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/everolimus-tablets-025-mg-05-mg-075-mg-1-mg-25-mg-5-mg-10-mg-dispersible-tablets-01-mg-025-mg-2-mg-3_.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁷ Product-specific bioequivalence guidance Sirolimus, 2015. [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/sirolimus-coated-tablets-05-1-2-mg-oral-solution-1-mg/ml-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁸ Product-specific bioequivalence guidance Tacrolimus, 2016. [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/tacrolimus-granules-oral-suspension-02-1-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf (дата обращения 11.05.2020).

экономического союза», подход к исследованиям биоэквивалентности препаратов с УТД полностью гармонизирован с Европейским руководством ЕМА [35, 78].

Таблица 12.

Список лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом.

Список FDA, 1995 г. (в настоящее время не применяется)	аминофиллин, карбамазепин, клиндамицин, клонидин, дифилин, дизопирамид, этинил-эстрадиол/прогестин, гуанетидин, изоэтарин, изопротеренол, лития карбонат, метапротеренол, миноксидил, окстрифиллин, фенитоин, празозин, примидон, прокаинамид, хинидин, теофиллин, вальпроевая кислота, дивалпрокс натрия, варфарин.
Список «Health Canada» [(CanadaBE)]	циклоспорин, дигоксин, флекаинид, литий, фенитоин, сиролimus, теофиллин, варфарин.
Список NIHS [(JapanBE)]	априндин, кармазепин, клиндамицин, клоназепам, клонидин, циклоспорин, дигоксин, дигоксин, дизопирамид, этинил-эстрадиол, этосуксимид, гуанетидин, изопреналин, литий, метотрексат, фенобарбитал, фенитоин, празозин, примидон, прокаинамид, хинидин, гипогликемические средства группы сульфонилмочевины (ацетогексамид, глибенкламид, гликлазид, гликопирамид, толазамид, толбутамид), такролимус, производные теофиллина (аминофиллин, теофиллинат холина, дипрофиллин, проксифиллин, теофиллин), вальпроевая кислота, варфарин, зонисамид, глибузол.

Примечания: FDA – Администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам Соединенных Штатов Америки; Health Canada - Канадский регулятор обращения лекарственных средств; NIHS – Японский Национальный институт медицинских наук.

Таким образом, ЛП с УТД - это препараты, у которых терапевтический диапазон - разница между терапевтической и токсической сывороточными концентрациями лекарственных средств, сужен относительно такового для большинства препаратов, что говорит о том, что такие препараты в терапевтических дозах могут вызывать серьезные нежелательные реакции.

3.1.2.2 Дизайн исследования и субъекты исследования

Для ЛП с УТД можно рекомендовать два основных вида дизайна исследований БЭ: простой перекрестный с двумя периодами в двух последовательностях («2х2х2») и полностью повторный с четырьмя периодами в двух последовательностях («2х2х4»), как описано выше. Как правило, в исследование можно включать здоровых добровольцев.

В случае небезопасности многократного применения исследуемого лекарственного средства у здоровых добровольцев возможно включение сопоставимой по критериям включения/невключения популяции пациентов или использовать параллельный дизайн исследования, т.к. в данном случае отсутствует необходимость приема нескольких доз изучаемого лекарства субъектами исследования. Также возможно использовать параллельный дизайн в случае длительного периода полувыведения лекарства и необходимости чрезмерно длительного периода отмычки между периодами исследований с перекрестным дизайном. Однако исследование с параллельным дизайном потребует значительно большей выборки (см.

таблицу 11), и в случае коэффициента вариабельности больше 15% (необходимо включение более 72 субъектов) будет экономически нецелесообразным.

В случае отсутствия данных о коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности конкретного лекарственного средства (в рамках международного непатентованного наименования) возможно рассмотреть вариант исследования с двухэтапным дизайном (например, адаптивным).

Задача выбора дизайна исследования и его обоснование ложится целиком и полностью на плечи разработчика и/или спонсора.

С регуляторной точки зрения, при любом из перечисленных возможных дизайнов необходим подход, направленный на прямое сужение границ биоэквивалентности (простой перекрестный или параллельный дизайн) или подход с масштабированием границ и сравнительной оценкой внутрииндивидуальной вариабельности воспроизведенного и референтного препаратов в случае повторного дизайна исследования.

При расчете размера выборки необходимо иметь ввиду, что препараты с УТД по умолчанию не могут быть высоковариабельными. Расчет размера выборки в зависимости от дизайна исследования выполняют в специализированных статистических программах согласно следующим рекомендациям: точечная оценка (PE) должна находиться в пределах 95,00% – 105,00% (0,95-1,05); оценка по максимальному значению CV_{intra} для C_{max} или AUC; мощность исследования (p) должна быть не менее 80%, ошибка второго рода (β) соответственно 20% ($\beta = 1 - p$), ошибка первого рода (α) должна быть 5%.

В таблицах 13, 14, 15 представлены результаты оценки необходимого объема выборки для исследований с простым перекрестным дизайном, с параллельным дизайном и полностью повторным дизайном [78].

Таблица 13.

Размер выборки в зависимости от коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) и предполагаемой точечной оценки (PE) при значении ошибки первого рода $\alpha=0,05$, мощности $1-\beta=0,8$ и допустимых границах доверительного интервала 90,00%–111,11%, стандартный дизайн.

	$\mu T/\mu R$ (PE)		
CV_{intra}	0,95	1	1,05
5	14	6	12
7,5	26	12	24
10	44	18	42
12,5	68	26	64
15	96	38	92
17,5	130	50	124
20	168	64	160
22,5	212	80	200
25	258	96	246

	$\mu T/\mu R$ (PE)		
CV_{intra}	0,95	1	1,05
27,5	310	116	294
30	366	136	348

Таблица 14.

Размер выборки в зависимости от коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) и предполагаемой точечной оценки (PE) при значении ошибки первого рода $\alpha=0,05$, мощности $1-\beta=0,8$ и допустимых границах доверительного интервала 90,00%–111,11%, параллельный дизайн.

	$\mu T/\mu R$ (PE)		
CV_{intra}	0,95	1	1,05
5	24	6	12
7,5	50	20	48
10	86	34	82
12,5	134	50	126
15	190	72	180
17,5	258	96	244
20	334	124	316
22,5	420	156	398
25	516	192	488
27,5	620	230	586
30	732	270	692

Таблица 15.

Размер выборки в зависимости от коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) и предполагаемой точечной оценки (PE) при значении ошибки первого рода $\alpha=0,05$, мощности $1-\beta=0,8$ и границах доверительного интервала 80,00%–125,00%, полный повторный дизайн (расчеты приведены при предположении, что вариабельность исследуемого и референтного препарата будут одинаковы).

	$\mu T/\mu R$ (PE)		
CV_{intra}	0,95	1	1,05
7,5	70	14	58
10	34	14	30
12,5	24	14	22
15	20	14	20
17,5	18	14	18
20	18	14	16
22,5	18	14	18
25	18	16	18
27,5	20	16	20
30	22	18	20

Примечание: расчет не приводится для вариабельности менее 7,5, т.к. данный метод расчета имеет ограничение в случае крайне низкой вариабельности, т.к. при ожидаемом отношении между исследуемым и референтным препаратом в 5% (PE 0,95-1,05) размер требуемой выборки нерационально большой.

Таким образом, для препаратов с УТД с целью соответствия данных ЛП критериям

признания БЭ 90,00-111,11% в исследованиях со стандартным или параллельным дизайном требуется участие большего числа субъектов чем для большинства препаратов, не относящихся к препаратам с УТД или ВВП. Меньшее количество добровольцев может оказаться достаточным для получения статистически значимых результатов и подтверждения БЭ при использовании повторного (репликативного) дизайна исследования, который, как и в случае препаратов с высокой вариабельностью позволяет значительно уменьшить количество добровольцев (см. таблицу 15). Приведенный в работе метод расчета размера выборки (программа R, пакет «Power TOST», функция «sampleN.NTIDFDA»[357]) ограничен вариабельностью и ожидаемой точечной оценкой (разностью между исследуемым и референтным препаратом) - 5%, при значениях вариабельности менее 5% или увеличении РЕ более 5% размер выборки нерационально большой [78].

3.1.2.3 Выбор границ признания биоэквивалентности

В исследованиях БЭ препаратов с УТД со стандартным или параллельным дизайном - отношение ФК параметров AUC_{0-t} ($AUC_{0-\infty}$) или AUC_{0-72} и C_{max} исследуемого препарата к референтному должно лежать в интервале 90,00–111,11 % при 90 %-ном доверительном интервале.

В случае использования подхода, предложенного FDA - для препаратов с УТД допускается масштабирование границ для ФК параметров в зависимости от значения σ_{WR} (оценка внутрииндивидуальной вариабельности CV_{intra}) референтного препарата, полученного в исследовании с повторным дизайном (см. разделы 3.1.2.4 - 3.1.2.5).

В зависимости от значения σ_{WR} масштабирование границ 90 % доверительного интервала для ФК параметров возможно только в пределах 80,00 – 125,00, что равно $CV_{intra} \geq 30\%$. Если CV_{intra} окажется менее 10% ($\sigma_{WR} = 0,0997$) - границы признания БЭ при масштабировании окажутся менее 90,00-111,11%, если CV_{intra} будет в диапазоне 10-30% (σ_{WR} : 0,0997 – 0,293) - границы масштабируются и являются шире, чем 90,00-111,11%, но уже чем 80,00-125,00% [78].

3.1.2.4 Статистический анализ

Статистическая гипотеза

Модель АВЕ

В отношении препаратов с УТД в случае исследований с простым перекрестным или параллельным дизайном, применяются нулевая ($\mu_T/\mu_R < \theta_L$ или $\mu_T/\mu_R > \theta_U$) и альтернативная ($\theta_L \leq \mu_T/\mu_R \leq \theta_U$) гипотезы. Где μ_T/μ_R — это отношение генеральных средних исследуемого и референтного препаратов в исходных единицах измерения; θ_L и θ_U – нижняя и верхняя принятые допустимые границы БЭ. Нулевая гипотеза заключается в неэквивалентности сравниваемых препаратов, т.е. в доказательстве того, что различия существуют. Альтернативная гипотеза заключается в эквивалентности препаратов, т.е. что различия между препаратами отсутствуют.

В соответствии с этим задача исследования БЭ отклонить нулевую гипотезу в пользу альтернативной [78].

В случае проведения логарифмического преобразования формулировка гипотез также трансформируется. Отношение μ_T/μ_R преобразуется в разность $\ln\mu_T - \ln\mu_R$, при этом по результатам исследования требуется показать, что

$$-\theta_{\ln L} \leq \mu_{\ln T} - \mu_{\ln R} \leq \theta_{\ln U}.$$

Это уравнение эквивалентно уравнению:

$$(\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2 \leq \ln\theta_A^2, \text{ т.е. } \theta_A = \theta_U = e^{-\ln\theta_L}.$$

Применительно к препаратам с УТД, по-другому ее можно представить следующим образом:

$$-\ln(0,9) \leq (\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R}) \leq \ln(1,1111)$$

или

$$-0,10 \leq (\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R}) \leq 0,10$$

или

$$(\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2 \leq 0,10^2$$

$$\left[\bar{Y}_T - \bar{Y}_R - t_{1-\alpha, n_1+n_2-2} \widehat{\sigma}_w \sqrt{A \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}; \bar{Y}_T - \bar{Y}_R + t_{1-\alpha, n_1+n_2-2} \widehat{\sigma}_w \sqrt{A \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \right]$$

$A=1$ при параллельном дизайне и $0,5$ при перекрестном.

$t_{1-\alpha, n_1+n_2-2}$ — значение квантиля распределения Стьюдента

Модель RSABE

Модель применима только для исследований с повторным (репликативным) дизайном.

Как и в отношении высоковариабельных ЛП уравнение $\theta_{\ln L} \leq \mu_{\ln T} - \mu_{\ln R} \leq \theta_{\ln U}$, с учетом повторного дизайна и возможностью определить внутрииндивидуальную вариабельность референтного препарата, приобретает следующий вид:

$$-\theta_s \leq (\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})/\sigma_{WR} \leq \theta_s,$$

где σ_{WR} — оценка внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} ($AUC_{0-\infty}$) или AUC_{0-72} и C_{max}) референтного препарата.

или

$$-\theta_s \sigma_{WR} \leq \mu_{\ln T} - \mu_{\ln R} \leq \theta_s \sigma_{WR}.$$

или

$$(\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2 \leq \theta_s^2 \sigma_{WR}^2$$

С учетом того, что границы для препаратов с УТД должны быть сужены до 90,00-111,11%, и σ_{w0} не должна превышать 0,1 (регуляторные ограничения для препаратов с УТД):

$$\theta_S = \frac{\ln \theta_A}{\sigma_{w0}},$$

где

$$\theta_A = e^{-\ln \theta_L}; \theta_A = 1/\theta_L; \theta_A = 1/0,9$$

Подставив соответствующее значение θ_A в предыдущее уравнение, мы получим:

$$(\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2 \leq (\ln \theta_A^2 / \sigma_{w0}^2) \sigma_{WR}^2.$$

Правую часть уравнения можно перенести в левую и в итоге альтернативная гипотеза приобретает следующий вид

$$(\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2 - (\ln \theta_A^2 / \sigma_{w0}^2) \sigma_{WR}^2 \leq 0$$

Данная гипотеза тестируется при $\alpha = 0,05$, нам необходимо получить 95% односторонний доверительный интервал $(1-\alpha)$ для верхней границы БЭ $(\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2 - (\ln \theta_A^2 / \sigma_{w0}^2) \sigma_{WR}^2$. Для расчета верхней границы рекомендуется использовать метод аппроксимации по Хоу (Howe's Approximation I).

После того как мы получим значение верхней границы 95% доверительного интервала θ_U , мы можем рассчитать нижнюю границу θ_L .

$$\theta_L = e^{-\ln \theta_U}$$

Помимо этого, также необходимо провести проверку критериев БЭ и в стандартных границах признания БЭ 80,00-125,00% [78].

3.1.2.5 Оценка результатов

В случае стандартного простого перекрестного дизайна исследования ЛП с УТД должны оцениваться в границах БЭ 90,00-111,11%, и в случае, если границы их оцененных 90% доверительных интервалов для значений AUC_{0-t} ($AUC_{0-\infty}$) и C_{max} находятся в указанных пределах они признаются БЭ.

Также для ЛП с УТД в последние годы разработаны новые критерии к их изучению и экспертизе - БЭ для них должна определяться с использованием подхода с масштабированием границ признания БЭ в четырехпериодном, полностью повторном (полностью «репликативным»), перекрестном исследовании, что позволяет одновременно сравнивать эквивалентность ФК параметров AUC и C_{max} по их средним значениям и внутрииндивидуальную вариабельность этих параметров у исследуемого и референтного препарата [240, 448]. Данный подход дает возможность масштабировать границы признания БЭ. Масштабирование проводится на основании полученных в исследовании БЭ с полным повторным дизайном данных о внутрииндивидуальной вариабельности референтного ЛП (σ_{WR}). Базовые границы признания БЭ для лекарств с УТД устанавливаются на уровне 90,00-111,11% при внутрииндивидуальной вариабельности - 10%, далее эти границы масштабируются.

Чем меньше σ_{WR} , тем уже границы БЭ для исследуемого лекарства. Чем выше σ_{WR} , тем шире границы БЭ для исследуемого лекарства. То есть если значение внутрииндивидуальной вариабельности референтного ЛП меньше или равно 10%, то масштабированные границы уже, чем 90,00-111,11%. Если это значение больше 10%, то полученные границы больше, чем 90,00-111,11%.

При этом обязательна проверка БЭ по AUC и C_{max} в стандартных границах 80,00-125,00% с целью ограничения данного подхода для препаратов с ВВВ (коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) превышает 30%), т.к. основное требование к лекарствам с УТД – это их не высокая внутрииндивидуальная вариабельность. Т.к. граница признания БЭ 80,00-125,00% подразумевает возможность наличия 20% различий между исследуемым и референтным ЛП, которые считаются клинически не значимыми. Однако в случае лекарств с УТД, данное допущение неприемлемо [78].

Таким образом, все воспроизведённые ЛП с УТД должны подтвердить БЭ и в стандартных границах признания БЭ, и при их масштабировании [448].

В упрощенном виде данный подход можно представить следующим алгоритмом:

Шаг 1: Расчет внутрииндивидуальной вариабельности референтного препарата - SWR .

$$S_{WR}^2 = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} (D_{ij} - \bar{D}_i)^2}{2(n-m)}$$

Где, m – число последовательностей; n_i – число субъектов в последовательности i ; $D_{ij} = R_{ij1} - R_{ij2}$ ($R_{ij1} - R_{ij2}$ – разница между двумя наблюдениями данного субъекта при приеме R препарата для субъекта j в последовательности i);

$$\bar{D}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} D_{ij}}{n_i}, \text{ и } n = \sum_{i=1}^m n_i$$

s_{WT}^2 – может быть вычислена таким же образом, используя разницу между двумя наблюдениями данного субъекта при приеме T препарата.

Шаг 2: Масштабирование границ БЭ.

Для исследования БЭ с масштабированием границ признания на основании данных референтного препарата, нулевая и альтернативная гипотезы описываются уравнениями и, соответственно:

$$H_0: \frac{(\mu_T - \mu_R)^2}{\sigma_{WR}^2} > \theta$$

$$H_1: \frac{(\mu_T - \mu_R)^2}{\sigma_{WR}^2} \leq \theta$$

Где μ_T и μ_R являются средними логарифмически-трансформированными (натуральными логарифмами) ФК параметров (таких как AUC и C_{max}) для исследуемого (Т) и референтного (R) препаратов, соответственно; σ_{WR} является внутрииндивидуальным стандартным отклонением для препарата R; и θ является масштабируемой границей признания БЭ в среднем ($\theta > 0$).

Отношения между GMR и $(\mu_T - \mu_R)$ может быть выражено следующим выражением

$$\ln GMR = \mu_T - \mu_R$$

Альтернативная гипотеза может быть переписана в виде

$$H_1: (\mu_T - \mu_R)^2 - \theta \times \sigma_{WR}^2 \leq 0$$

Кроме того,

$$\theta = \frac{[\ln(\Delta)]^2}{\sigma_{W0}^2}$$

где Δ является верхней границей БЭ (должно быть равно 1.11111 (отношение 1/0.9); GMR (отношения геометрических средних исследуемого и референного препаратов (T/R)), а σ_{W0} - является регуляторной константой (в FDA принято значение 0.10).

Проверка этой гипотезы заключается в том, чтобы получить $1-\alpha$ (т.е., 95%) верхний доверительный предел для величины $(\mu_T - \mu_R)^2 - \theta \times \sigma_{WR}^2$ и отклонить H_0 в пользу H_1 , если этот доверительный предел окажется меньше или равен нулю. Способом получения верхнего доверительного предела является аппроксимация I по Хоу (Howe's approximation I) [240].

Шаг 3: Проверка БЭ в стандартных границах 80,00-125,00%.

Шаг 4: Сравнительная оценка внутрииндивидуальной вариабельности исследуемого и референтного препарата.

Сравнение σ_{WT}/σ_{WR} осуществляется с помощью одностороннего F теста. Нулевая гипотеза для этого теста:

$$H_0: \sigma_{WT}/\sigma_{WR} > \delta$$

А альтернативная гипотеза:

$$H_1: \sigma_{WT}/\sigma_{WR} \leq \delta,$$

Где σ_{WT} является внутрииндивидуальным стандартным отклонением для препарата Т и δ является регуляторным пределом для демонстрации, что внутрииндивидуальная вариабельность Т не выше, чем у R. Доверительный интервал $(1 - \alpha)100\%$ для σ_{WT}/σ_{WR} задается формулой:

$$\left(\frac{s_{WT}/s_{WR}}{\sqrt{F_{\frac{\alpha}{2}}(v_1, v_2)}}, \frac{s_{WT}/s_{WR}}{\sqrt{F_{1-\frac{\alpha}{2}}(v_1, v_2)}} \right)$$

Здесь $\alpha=0,1$, $F_{\alpha/2}(v_1, v_2)$ и $F_{1-\alpha/2}(v_1, v_2)$ являются значениями F распределения с v_1 (числитель) и v_2 (знаменатель) степеней свободы, которые имеют вероятность $\alpha/2$ и $1-\alpha/2$ справа

от нее, соответственно. s_{WT} – оценка σ_{WT} со степенью свободы ν_1 , s_{WR} – оценка σ_{WR} со степенью свободы ν_2 .

Верхняя граница рассчитанного 90% доверительного интервала для σ_{WT}/σ_{WR} должна быть меньше или эквивалентна 2.5 [78].

Из результатов проведенного нами анализа можно сделать вывод о том, что наиболее приемлемыми являются подход с сужением границ признания БЭ до 90,00-111,11% при простом перекрестном дизайне исследования, описанный в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств», а также подход FDA, предусматривающий использование полного повторного дизайна исследований с масштабированием границ признания БЭ.

Следует отметить, что подход с масштабированием границ, рекомендуемый FDA, является более либеральным и отвечает современным тенденциям в исследованиях БЭ ЛП, в том числе в отношении высоковариабельных препаратов [43, 62].

Данные подходы целесообразно применять для ЛП, перечисленных в таблице 12 и отнесенных различными регуляторами к препаратам с УТД. Также следует ориентироваться на разработанный нами перечень (см. Приложение №4).

3.1.3. Лекарственные препараты аналоги эндогенных соединений

В отношении ЛП-АЭС в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют нормативно-правовые акты, которые регулируют разработку протоколов и правила проведения сравнительных ФК исследований *in vivo* для таких препаратов. Целью теоретического анализа было осветить проблемы, связанные с изучением и государственной регистрацией ЛП, являющихся АЭС в Российской Федерации и подготовить рекомендации к планированию и оценке результатов исследований БЭ [79].

3.1.3.1 Определение препаратов аналогов эндогенных соединений

ЛП, действующим веществом которых являются соединения близкие или эквивалентные веществам, синтезирующимся в организме человека вследствие протекающих в нем физиологических и (или) патологических процессов и которые, как правило, являются биологически активными веществами, участвующими в различных метаболических процессах организма, называются препаратами аналогами эндогенных соединений [79].

Для оценки ФК, относительной биодоступности и БЭ ЛП-АЭС, необходимо учитывать природу каждого отдельного эндогенного вещества, механизмы регуляции его гомеостаза, а также то, что в организме указанные соединения всегда присутствуют в фоновых эндогенных концентрациях [79].

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы [1, 42, 75, 381] для каждого препарата, содержащего конкретное действующее вещество – аналогичное эндогенному, необходим индивидуальный подход, т.к. нет эталонного решения проблемы фонового

содержания эндогенных соединений, но выработаны некоторые ключевые положения, которые следует в обязательном порядке учитывать при проведении исследований БЭ препаратов АЭС [79].

3.1.3.2 Дизайн исследования и субъекты исследования

В целом для определения оптимального дизайна исследования БЭ каждого препарата-АЭС следует всесторонне оценивать всю имеющуюся информацию, так как недостаточная оценка может привести к заключению о биоэквивалентности препаратов, когда на самом деле они не биоэквивалентны и наоборот.

В случае отсутствия общедоступных научных данных в отношении того, что прием препарата повышает общее содержание эндогенного вещества, то это следует подтвердить либо в пилотном исследовании, либо в рамках одного из этапов двухэтапного исследования БЭ. При этом следует по возможности изучить различные дозировки референтного препарата, чтобы определить взаимосвязь «доза–концентрация» (т.к. в случае нелинейности ФК лекарственного вещества и высокой эндогенной концентрации может быть ошибочно продемонстрирована БЭ для различных дозировок) [79].

Для препаратов, которые после приема, приводят к незначительному увеличению концентрации по отношению к эндогенной концентрации (например, $\leq 20\%$), проведение исследования БЭ не имеет смысла, и в данном случае целесообразно провести сравнительные клинические исследования [16]. Также стоит отметить, что для препаратов, выводящихся из организма главным образом с мочой, почечный клиренс – полезный ФК параметр, отражающий как концентрацию соединения в плазме крови, так и экскрецию. Если почечный клиренс сильно меняется вместе с дозой, то кинетика выведения дозозависима [175].

Определять эндогенную концентрацию вещества в плазме крови следует на каждом этапе исследования и вычитать ее из общей концентрации измеряемого соединения (проводить коррекцию на эндогенную концентрацию) для каждого субъекта. Эндогенная концентрация определяется всегда до приема исследуемых ЛП [79].

Если соединение синтезируется в организме и по данным литературы известно, что эндогенная концентрация вещества имеет вариабельность, то рекомендуется проводить несколько измерений исходных концентраций эндогенного соединения и учитывать среднюю эндогенную концентрацию.

Для получения максимально точной оценки эндогенного уровня следует определять эндогенные концентрации в тех же точках, в которых будет оцениваться концентрация после приема исследуемых препаратов. То есть схема отбора крови для оценки эндогенного уровня должны полностью совпадать со схемой отбора крови после приема ЛП. Дни определения эндогенной концентрации и дни определения концентраций лекарственного препарата не

должны быть разделены длительным периодом, условия проведения исследования в эти дни должны быть максимально схожими (температура, влажность, освещенность и пр.) [79].

В случае приемлемого профиля безопасности допускается применение сверхтерапевтических доз препарата, что позволит получить значимые концентрации лекарства в крови и обойтись без необходимости коррекции на эндогенное содержание. В случае возможности поступления аналогичных веществ с пищей, необходим строгий контроль содержания соединения в пище до начала исследования и на всем его протяжении. Полученные отрицательные значения концентраций после коррекции необходимо принимать за «0» и после проводить расчет значений C_{max} и AUC [108]. Вместе с этим, необходимо тщательно выбирать период «отмывки», т.к. следует учитывать, как эндогенную концентрацию соединения (с его возможной вариацией), так и период полувыведения лекарственного вещества, содержащегося в препарате.

Несмотря на имеющиеся тонкости обмена эндогенных соединений в организме человека и особенности ФК препаратов на основе эндогенных соединений рекомендуется соблюдать следующие требования:

- дизайн исследования БЭ должен быть максимально стандартизованным во всех отношениях (дни и временные диапазоны проведения исследования, режим нахождения в стационаре и амбулаторный режим, время забора образцов крови с минимальными возможными отклонениями и др.), и особенно в отношении добровольцев (максимально стандартизованы по возрасту, полу, массе тела, и диете);
- потребление эндогенных соединений должно строго контролироваться, необходимо учитывать циркадные ритмы;
- при разработке дизайна необходимо принимать во внимание гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию эндогенных соединений, включая механизмы выведения соединений;
- длительность и точки забора крови для определения эндогенной концентрации в идеале должны соответствовать таковым после приема исследуемых препаратов;
- в некоторых случаях можно рассматривать дизайн в сверхтерапевтических дозах, чтобы в большей степени разграничить эндогенную концентрацию от концентрации, обусловленной приемом препарата;
- необходимо учитывать линейность ФК, т.к. зачастую такие препараты обладают нелинейной фармакокинетикой в диапазоне терапевтических доз;
- перед подготовкой протокола исследования БЭ необходимо тщательно изучить предыдущий опыт проведения исследований БЭ или других ФК исследований *in vivo* планируемого к изучению препарата, что позволит избежать многих ошибок при разработке

дизайна исследования. В случае отсутствия такового опыта рекомендуется проводить пилотные исследования [47, 54].

Вместе с приведенными общими требованиями при планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться отдельными рекомендациями для препаратов, содержащих в качестве действующих веществ аналоги эндогенных соединений. Например, зарубежные руководства для препаратов прогестерона, эстрадиола, преднизолона, тестостерона, калия хлорида^{9,10,11,12,13} и пр. или разработанные рекомендации для мелатонина, левокарнитина, фолиевой кислоты, колекальциферола, урсодезоксихолиевой кислоты (см. Приложение №2).

Расчет размера выборки выполняют в зависимости от выбранного дизайна исследования в специализированных статистических программах согласно следующим рекомендациям: точечная оценка (PE) должна находиться в пределах 95,00% – 105,00% (0,95-1,05); оценка по максимальному значению CV_{intra} для C_{max} или AUC ; мощность исследования (p) должна быть не менее 80%, ошибка второго рода (β) соответственно 20% ($\beta = 1-p$), ошибка первого рода (α) должна быть 5%.

3.1.3.3 Выбор границ признания биоэквивалентности

В исследованиях БЭ с однократным приемом ЛП-АЭС к исследуемым ФК параметрам относятся: AUC_{0-t} или $AUC_{0-\infty}$ соответственно и C_{max} . Отношение данных параметров исследуемого ЛП к референтному ЛП должно лежать в интервале 80,00–125,00 % при 90 % доверительном интервале [79].

3.1.3.4 Статистический анализ

Статистическую обработку данных следует проводить и для скорректированных и не скорректированных данных. В протоколе исследования БЭ необходимо подробно описывать метод поправки на эндогенную концентрацию или обосновать отсутствие необходимости в коррекции (например, в случае применения сверх терапевтических дозировок) [79].

Согласно правилам проведения исследований БЭ ЕМА [236], ЕЭАС [35], и

⁹ Product-Specific Draft Guidance on Progesterone. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Progesterone_caps_19781_RC02-11.pdf (дата обращения 11.05.2020).

¹⁰ Draft Guidance on Ethinyl Estradiol; Norethindrone. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ethinyl%20estradiol%20and%20Norethindrone_oral%20tablets_203006%20and%20200897%20_RV09-15.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

¹¹ Product-Specific Draft Guidance on Prednisolone Sodium Phosphate. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021959.pdf (дата обращения 11.05.2020).

¹² Product-Specific Guidance on Testosterone. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Testosterone_ERbuccal_21543_RC10-06.pdf (дата обращения 11.05.2020).

¹³ Product-Specific Draft Guidance on Potassium Chloride Modified-Release Capsules. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Potassium_Chloride_ERcaps_77419_RC08-11.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

национальному стандарту ГОСТ Р 57679-2017 [10] для ЛП на основе веществ, которые содержатся в организме человека в физиологических условиях, необходимо определять параметры ФК максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» (C_{max} и AUC) с поправкой на базовую эндогенную концентрацию.

Метод коррекции параметров ФК на эндогенную концентрацию должен быть обоснован. Стандартным методом принято вычитания эндогенной концентрации: вычитается либо средняя концентрация эндогенного вещества (в каждой временной точке), определенная до приема исследуемого препарата с дальнейшим расчетом C_{max} и AUC , либо средняя $AUC_{энд}$ (площадь под кривой «эндогенная концентрация-время»). Если содержание вещества после приема препарата существенно (не менее чем в два раза) превышает базовую эндогенную концентрацию, поправка на эндогенную концентрацию может не потребоваться.

В целом статистически анализ проводят согласно общепринятым для исследований БЭ требованиям.

Статистическая гипотеза и статистическая модель

В отношении препаратов АЭС применяется мультипликативная статистическая модель биоэквивалентности с средним и принимаются следующие нулевые гипотезы:

$$\mu_T/\mu_R < \theta_L \text{ или } \mu_T/\mu_R > \theta_U,$$

и альтернативы:

$$\theta_L \leq \mu_T/\mu_R \leq \theta_U;$$

где μ_T/μ_R - это отношение генеральных средних исследуемого и референтного препаратов в исходных единицах измерения; θ_L и θ_U – нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности.

В случае проведения логарифмического преобразования формулировка гипотез также трансформируется, при этом требуется показать, что $\theta_{lnL} \leq \mu_{lnT} - \mu_{lnR} \leq \theta_{lnU}$.

Значения θ_L и θ_U должны попасть в допустимые границы БЭ 80,00-125,00%.

$$\ln(0,8) \leq (\mu_{lnT} - \mu_{lnR}) \leq \ln(1,25) \text{ или}$$

$$-0,223 \leq (\mu_{lnT} - \mu_{lnR}) \leq 0,223.$$

Дисперсионный анализ

Сравнение исследуемых ФК параметров C_{max} и AUC проводят с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) после логарифмического преобразования данных.

В дисперсионный анализ должны быть включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариабельность данных: различия между препаратами, различия между субъектами, последовательность приема препаратов, периоды исследования. По результатам дисперсионного анализа рассчитывается средний квадрат «ошибки» MSE, и на основании которого строится доверительный 90% интервал, по формуле:

$$L = \exp \left(\ln GMeanT - \ln GMeanR - t_{df}^{1-\alpha} \times \left[\sqrt{MSE} \times \sqrt{\frac{2}{n}} \right] \right)$$

$$U = \exp \left(\ln GMeanT - \ln GMeanR + t_{df}^{1-\alpha} \times \left[\sqrt{MSE} \times \sqrt{\frac{2}{n}} \right] \right)$$

где L и U – нижняя и верхняя граница доверительных интервалов; exp – функция экспонирования значения; ln – функция логарифмирования значения; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; $t_{df}^{1-\alpha}$ – значение квантиля распределения Стьюдента, соответствующее степени свободы ($df=n-2$) и $\alpha=0,05$; MSE – остаточная вариация (среднеквадратичная ошибка); n – количество субъектов (для расчетов – количество субъектов масштабировано к исходному значению размера выборки – $n=n_M+n_J$).

Затем полученные доверительные интервалы подвергаются обратному преобразованию, чтобы построить желаемые доверительные интервалы для отношения средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения [79].

3.1.3.5 Оценка результатов

Исследуемый препарат признается БЭ референтному препарату, в случае если границы оцененных доверительных интервалов для скорректированных (после вычитания эндогенных концентраций) значений AUC_{0-t} ($AUC_{0-\infty}$) и C_{max} находятся в пределах 80,00-125,00%.

Однако для некоторых ЛП-АЭС может не потребоваться поправка на эндогенное содержание.

Пример: если имеются подтвержденные сведения о незначительных значениях эндогенной концентрации определяемого соединения по сравнению с максимальными концентрациями после приема препаратов, то это может говорить в пользу отсутствия необходимости применения метода вычитания эндогенной концентрации при расчетах (аналитический метод определения аналитов должен быть в достаточной степени точным (например ВЭЖХ МС/МС)) [54, 79].

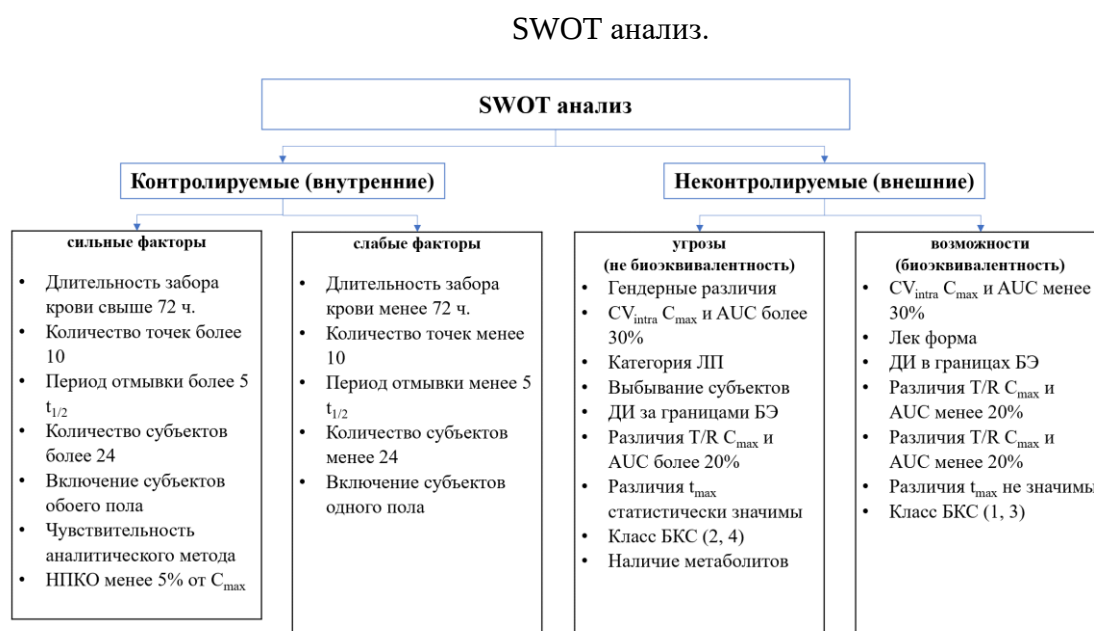
3.1.4. Анализ факторов, связанных с планированием, выполнением и статистической оценкой исследований биоэквивалентности

Выполнен сравнительный анализ международных нормативных требований Европейского союза, США, Евразийского экономического союза, Канады, Японии, Китая. Результаты представлены в Приложении №9. Анализ показал в целом отсутствие различий к подходам оценки БЭ ЛП. Незначительные различия имеются лишь в отношении особых категорий ЛП (разные подходы к критериям их оценки). В России в настоящее время отсутствуют четкие нормативные требования к критериям их оценки. Выявлены следующие факторы, связанные с планированием, выполнением и статистической оценкой исследований биоэквивалентности: длительность забора крови; количество точек забора крови; период

отмывки; общее количество субъектов; количество мужчин; количество женщин; C_{max} исследуемого (Т) и референтного (R) препаратов; AUC_{0-t} Т и R; t_{max} Т и R; CV_{intra} C_{max} и AUC_{0-t} ; категория ЛП (обычные ЛП, высоковариабельные ЛП, ЛП с УТД, ЛП АЭС, высоковариабельные и с УТД, высоковариабельные АЭС); наличие статистически значимых гендерных различий; класс БКС; ЛФ (немедленное или модифицированное высвобождение); нижняя граница (НГ) 90% доверительного интервала (ДИ) C_{max} и AUC_{0-t} ; верхняя граница (ВГ) 90% ДИ C_{max} и AUC_{0-t} ; точечная оценка (point estimate (PE)) C_{max} и AUC_{0-t} . Также выявлены определенные требования к аналитическим методам, включая нижний предел количественного определения аналитического метода (НПКО). Для большинства указанных факторов применяются регуляторные ограничения с целью снижения рисков не выявления различий между воспроизведенным и референтным препаратом.

Для проведения SWOT анализа данные факторы были дискурсивно распределены на 4 категории (см. схему 2).

Схема 2.



Факторы в категории «угрозы» определены как основные риски, связанные с негативными исходами исследований БЭ. Для правильного планирования ФК исследований БЭ необходимо максимально ответственно подойти к выбору значений факторов, перечисленных в категории сильные факторы, с целью минимизировать влияние факторов, ассоциированных с рисками не биоэквивалентности.

3.1.5. Гендерные различия в исследованиях биоэквивалентности

Результатом данной части нашей работы стало обобщение данных, посвященных особенностям ФК лекарственных средств у мужчин и женщин, в рамках изучения БЭ ЛП, что позволило обосновать необходимость проведения дополнительного статистического анализа

результатов исследований БЭ по выявлению ФК различий у мужчин и женщин; разработать алгоритм оценки выявления гендерных различий и их влияния на результаты исследований БЭ.

В таблице 16 и 17 приведены примеры выявленных ФК различий у мужчин и женщин найденные в проанализированных научных публикациях [50, 52].

Таблица 16

Различия фармакокинетики более выраженные у женщин.

Ж>М	
Лекарственное средство	ФК параметр
Амлодипин	Концентрация в крови
Аспирин	Клиренс, период полувыведения короче
Аторвастатин	Концентрация в крови
Варфарин	Связь с белками крови
Верапамил, БМКК	Биодоступность и системная экспозиция
Гидрохлоротиазид	Концентрация в крови
Диазепам	Объем распределения
Золпидем	Концентрация в крови
Имипрамин	Связь с белками плазмы крови
Кофеин	Увеличен клиренс (фолликулярная фаза цикла)
Клозапин	Концентрация в крови
Клиндамицин	Концентрация в крови
Метилпреднизолон	Клиренс, период полувыведения короче
Мидазолам	Клиренс, период полувыведения короче
Мизоластин	Скорость всасывания
Оланзапин	Концентрация в крови
Оксазепам	Период полувыведения длиннее
Ондансетрон	Биодоступность
Рифампицин	Степень всасывания
Рокурний	Объем распределения
Салицилаты	Скорость всасывания
СИОЗС	Концентрация в крови
Спиронолактон	Биодоступность и системная экспозиция
Теofilлин	Увеличен клиренс (фолликулярная фаза цикла)
Тестостерон	Связь с белками крови

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины; ФК – фармакокинетика; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Таблица 17.

Различия фармакокинетики более выраженные у мужчин.

М>Ж	
Препарат	ФК параметр
Алпразолам	Концентрация в крови
Атенолол	Низкий объем распределения
Аторвастатин	Биодоступность и системная экспозиция
Габапентин	Клиренс, период полувыведения короче
Гемцитабин	Клиренс, период полувыведения короче
Гепарин	Клиренс, период полувыведения короче

М>Ж	
Препарат	ФК параметр
Диазепам	Связь с белками плазмы крови
Дигоксин	Клиренс, период полувыведения короче
Золпидем	Клиренс, период полувыведения короче
Имипрамин	Связь с белками плазмы крови
Мидазолам	Биодоступность и системная экспозиция
Метопролол	Клиренс, период полувыведения короче; объем распределения
Метотрексат	Клиренс, период полувыведения короче
Нитроглицерин	Концентрация в крови, биодоступность и системная экспозиция
Офлоксацин	Клиренс, период полувыведения короче
Перампанел	Клиренс, период полувыведения короче
Прегабалин	Клиренс, период полувыведения короче
Преднизолон	Объем распределения
Пропранолол	Клиренс, период полувыведения короче
Ранитидин	Биодоступность (при наличии в составе полиэтиленгликоля)
Торасемид	Клиренс, период полувыведения короче
Цефотаксим	Клиренс, период полувыведения короче
Циметидин	Концентрация в крови
Ципрофлоксацин	Клиренс, период полувыведения короче
Фентанил	Клиренс, период полувыведения короче
Фторхинолоны	Объем распределения
Хлордиазепоксид	Связь с белками крови
Эритромицин	Концентрация в крови
Этанол	Объем распределения

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины; ФК - фармакокинетика.

Анализ регуляторных документов

С учетом выявленных гендерных различий фармакокинетики у мужчин и женщин, которые могут приводить к различному профилю безопасности и эффективности лекарственных средств, следует обратиться к официальным документам и методическим рекомендациям, регулирующим проведение клинических исследований и исследований БЭ.

Еще в 1993 году FDA опубликовало руководство по изучению и оценке гендерных различий в клинической оценке лекарственных средств (Guideline for study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs) [402] относительно необходимости включения субъектов в исследование пропорционально по полу в случае применения препарата у пациентов обоего пола.

В настоящее время, руководство FDA по исследованиям БЭ [108] рекомендует, что, если препарат предназначен для применения у пациентов обоего пола, то следует включать одинаковое количество мужчин и женщин в исследование. Такие же требования содержат проекты обновленных руководств для новых и воспроизведенных ЛП [201].

Руководство ЕМА менее категорично в этом вопросе и предлагает просто включать субъектов вне зависимости от пола в случае перекрёстного дизайна исследования [236]. В случае параллельного дизайна необходимо, чтобы группы были сопоставимы по всем переменным, которые могут оказать влияние на ФК, в том числе и пол субъектов исследования. Руководство ВОЗ [438] придерживается более строгой позиции FDA.

Однако, несмотря на рекомендации, согласно зарубежным авторам, большинство исследований БЭ проводят у здоровых добровольцев мужского пола [120, 231, 259].

В Российской Федерации имеются методические рекомендации по изучению БЭ воспроизведенных лекарственных средств [24] и Национальный стандарт «Исследования биоэквивалентности ЛП» ГОСТ 57679-2017 [10]. В них говорится, что для исследований с перекрестным дизайном пол субъектов не имеет значения, в случае отсутствия каких-либо рисков, связанных с полом. Для исследований с параллельным дизайном требуется, чтобы группы сравнения были сопоставимы по полу.

В правилах проведения исследований биоэквивалентности ЛП в рамках Евразийского экономического союза приведены такие же требования [35].

В работе Ibarra и соавт. [231], а также Chen и соавт. [120] - показано, что в исследованиях БЭ с участием субъектов обоего пола можно выявить различия у мужчин и женщин по параметрам C_{max} и AUC . Поэтому существующие рекомендации в отношении исследований БЭ в Европейском Союзе, Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе целесообразно пересмотреть и рекомендовать включение в исследования БЭ ЛП, применяющихся и у мужчин, и у женщин, пропорциональные количества субъектов обоего пола, и проводить оценку влияния пола на ФК лекарственных средств и на результаты исследования.

Оценка влияния гендерных факторов на результаты исследований БЭ, предпосылки и алгоритм оценки.

В работе Chen и соавт. провели анализ 26 исследований БЭ на предмет ретроспективного выявления внутрииндивидуальной вариабельности отдельно у мужчин и женщин. Было выявлено, что внутрисубъектная вариабельность в 10% случаев у женщин значительно выше, чем у мужчин. Для выявления меж-половых различий, обусловленных формой дозирования («sex-by-formulation interactions»), авторы сравнили отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата (T/R), рассчитанные для каждого пола. Частота выявления различий составила 13% для AUC и 35% для C_{max} . Проведен анализ для выявления ФК различий между полами путем сравнения популяционных средних референтного препарата, рассчитанных для каждого пола. Была показана 39% частота случаев наличия более чем 20% различий AUC и C_{max} (18 и 19 случаев, соответственно) [120].

В работе Ibarra и соавт., был проведен аналогичный ретроспективный анализ 11

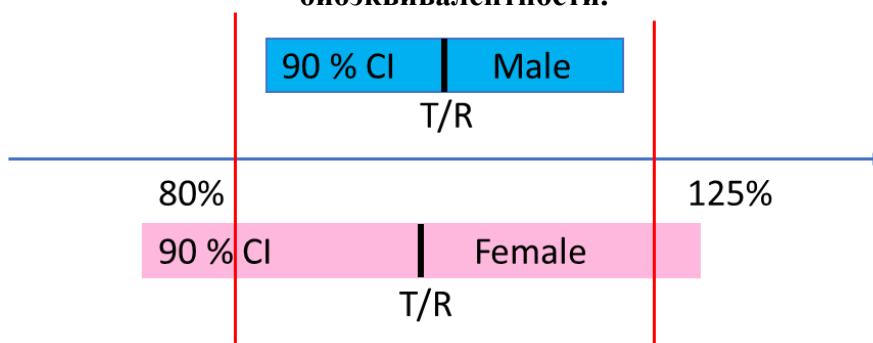
исследований БЭ. В 3 исследованиях CV_{intra} у мужчин была выше, чем у женщин (AUC - лопинавир, ритонавир; C_{max} – циклоспорин (с пищей)), в 6 исследованиях у женщин CV_{intra} была выше (AUC - эфавиренц, невирапин, кетопрофен; C_{max} – циклоспорин (натошак), невирапин, кетопрофен). Анализ различий, обусловленных формой дозирования, показал, что частота выявления различий составила 9% для AUC и 27% для C_{max} . Анализ ФК различий между полами путем сравнения популяционных средних референтного препарата, рассчитанных для каждого пола, не проводился [231]. Вероятно, это было обусловлено отсутствием необходимости такового анализа с учетом уже имеющихся данных для референтных препаратов. Как правило, референтные препараты являются оригинальными и в своей документации уже содержат сведения по оценке ФК гендерных различий.

Поэтому, как было предложено авторами этих исследований, является целесообразным выявление возможных отличий среди воспроизведенных препаратов, т.к. в силу различных причин (разная внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC ; влияние особенностей формы дозирования) они могут демонстрировать различную степень эквивалентности с референтным препаратом у мужчин и женщин.

На рисунке 14 представлен теоретический пример исследования одного и того же препарата, которые проведены отдельно у мужчин и женщин на равных выборках. За счет различной вариабельности ФК параметров у мужчин и женщин получаются разные значения отношений геометрических средних исследуемого и референтного препаратов (T/R) и различные 90 % доверительные интервалы. В случае исследования у мужчин доверительные интервалы позволяют оценить БЭ, в случае исследования у женщин за счет большей вариабельности, 90% доверительный интервал шире и не укладывается в границы признания БЭ 80,00-125,00%.

Рисунок 14.

90% доверительные интервалы у мужчин и женщин относительно границ биоэквивалентности.



Примечание: Male – мужчины; Female - женщины; 90% CI – 90% доверительный интервал; T/R - отношений геометрических средних исследуемого и референтного препаратов; 80-125% - границы признания биоэквивалентности.

3.2. Алгоритм и методологические принципы планирования и оценки результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов

На основании регуляторных документов и данных литературы был разработан алгоритм и методологические принципы оценки исследований БЭ с целью оценки их «взаимозаменяемости» и оценки наличия гендерных различий:

- Оценка характеристик действующего вещества, скорости и механизма высвобождения, правильность выбора дизайна исследования.
- Расчет основных ФК параметров C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , $t_{1/2}$ в общей популяции субъектов исследования (мужчины + женщины).
- Расчет параметров C_{max} и AUC_{0-t} отдельно у мужчин и женщин.
- Оценка гендерных различий параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин (t -тест или критерий Манна-Уитни).
- Оценка остаточной внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} , AUC_{0-t} (дисперсионный анализ ANOVA), а также отношений геометрических средних C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препаратов в общей популяции и отдельно у мужчин и женщин.
- Оценка гендерных различий внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин (t -тест или критерий Манна-Уитни).
- Оценка наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (клинически значимая разница геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин 20%) и гендерных различий геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин (t -тест или критерий Манна-Уитни).
- Расчет 90% доверительных интервалов для параметров C_{max} и AUC_{0-t} в общей популяции и отдельно у мужчин и женщин.
- Вывод о подтверждении/не подтверждении БЭ в общей популяции и отдельно у мужчин и женщин.
- В случае подтверждения биоэквивалентности – признание взаимозаменяемости, при соблюдении остальных критериев взаимозаменяемости, и внесение соответствующей отметки в Государственный реестр лекарственных средств.
- В случае выявления статистически значимых гендерных различий – включение соответствующей информации в инструкцию по применению воспроизведенного препарата.

Разработанные алгоритмы и методологические принципы оценки исследований БЭ были реализованы в рамках анализа результатов исследований ФК эквивалентности *in vivo* воспроизведенных ЛП в России. Аналогичные подходы были реализованы не только для лекарственных препаратов синтезированных, как химические соединения, но и для

биологических лекарственных препаратов [29].

3.3. Алгоритм оценки гендерных различий по результатам исследований биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных препаратов

Результаты исследований БЭ воспроизведённых препаратов можно использовать для выявления и оценки возможных гендерных различий ФК параметров AUC и C_{max} . Могут быть определены остаточная вариабельность (внутрииндивидуальную вариабельность) отдельно для мужчин и женщин; различия в зависимости от формы дозирования; а также при отсутствии необходимой информации в инструкциях референтных препаратов, популяционные гендерные различия.

Алгоритм анализа различий, обусловленных влиянием пола и формы дозирования («sex-by-formulation interactions») (см. рисунок 15):

- Полученные результаты параметров C_{max} и AUC для каждого субъекта всей популяции исследования разделить на значения, полученные у мужчин и у женщин, и распределить их по группам исследуемого и референтного препаратов.
- Рассчитать геометрические средние параметров C_{max} и AUC у мужчин и женщин для исследуемого и референтного препаратов.
- Рассчитать отношение геометрических средних исследуемого и референтного препаратов (T/R) у мужчин и у женщин для каждого из ФК параметров.
- Рассчитать разницу между отношением геометрических средних исследуемого и референтного препаратов (T/R) у мужчин и у женщин для C_{max} и AUC . В случае если разница будет больше и равна 0,2 (20%) можно предположить наличие меж-половых различий, обусловленных формой дозирования, что говорит о том, что референтный и воспроизведённый препарат могут быть не взаимозаменяемы во всей популяции пациентов, включающую субъектов обоего пола.

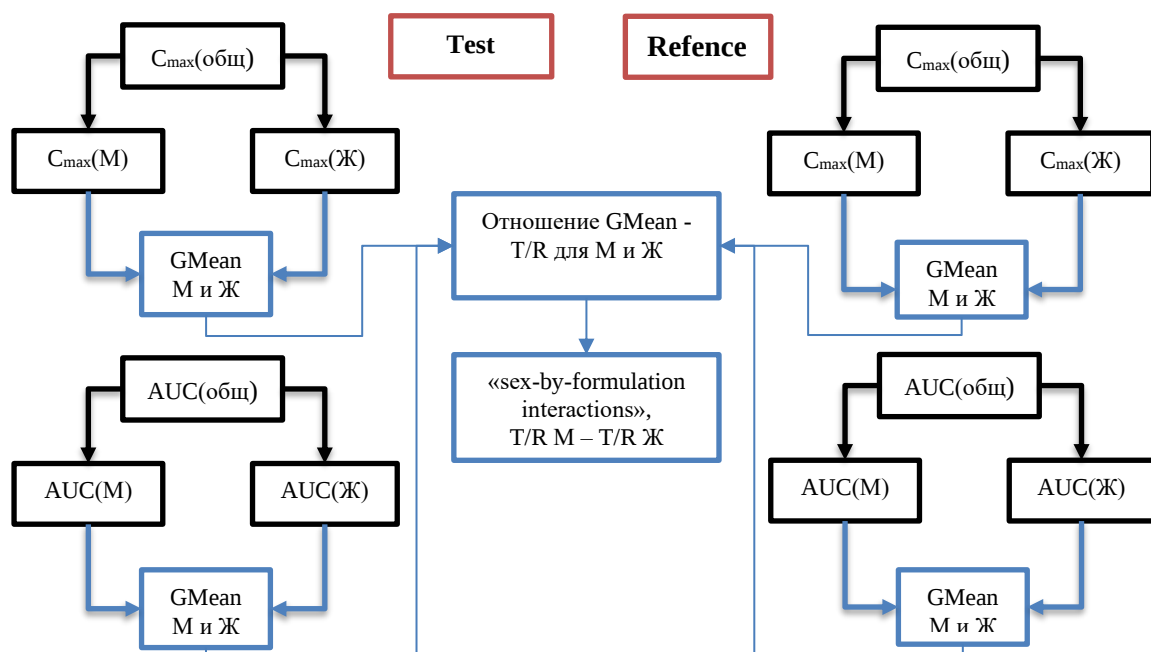
Алгоритм оценки остаточной вариабельности для каждого пола (рисунки 16 и 17):

Исходные значения оценки C_{max} и AUC у мужчин и женщин для исследуемого и референтного препаратов, полученные ранее (см. «Алгоритм анализа популяционных гендерных различий и различий, обусловленных влиянием пола и формы дозирования»), трансформировать с помощью функции логарифмирования.

Логарифмированные значения проанализировать с помощью дисперсионного анализа ANOVA. В анализ включить в качестве фиксированных факторов, вносящих вклад в вариацию данных – последовательность, субъект (в последовательности), период, препарат.

Рисунок 15.

Схема математической оценки параметров C_{max} и AUC для каждого пола.



Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; М – мужчины; Ж – женщины; Mean – среднее; GMean – геометрическое среднее; ФК – фармакокинетика; Test – исследуемый препарат; Reference – референтный препарат.

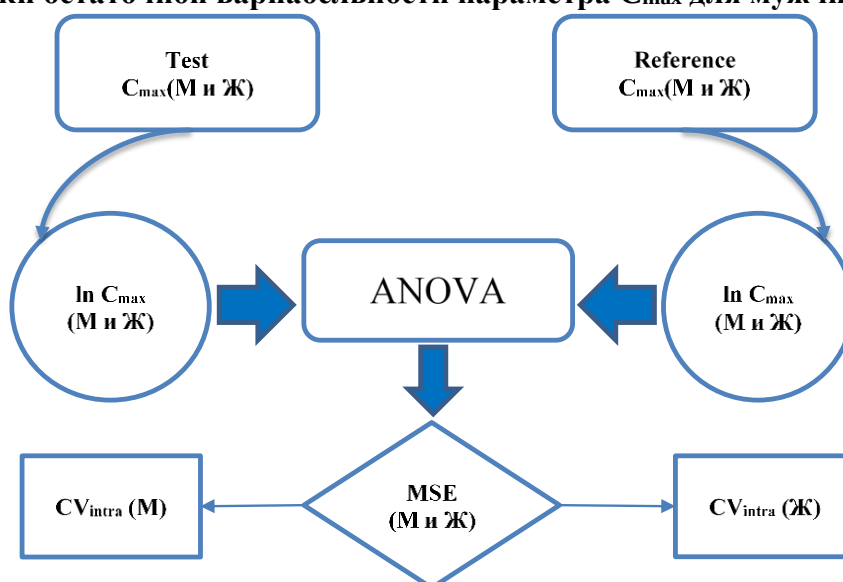
Полученные значения остаточной вариации MSE (среднеквадратичная ошибка) перевести в коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности:

$$CV_{intra} = \sqrt{[expMSE - 1] \times 100}$$

Сравнить полученные значения внутрииндивидуальной вариабельности между полами с помощью F теста (при уровне значимости 0,05).

Рисунок 16.

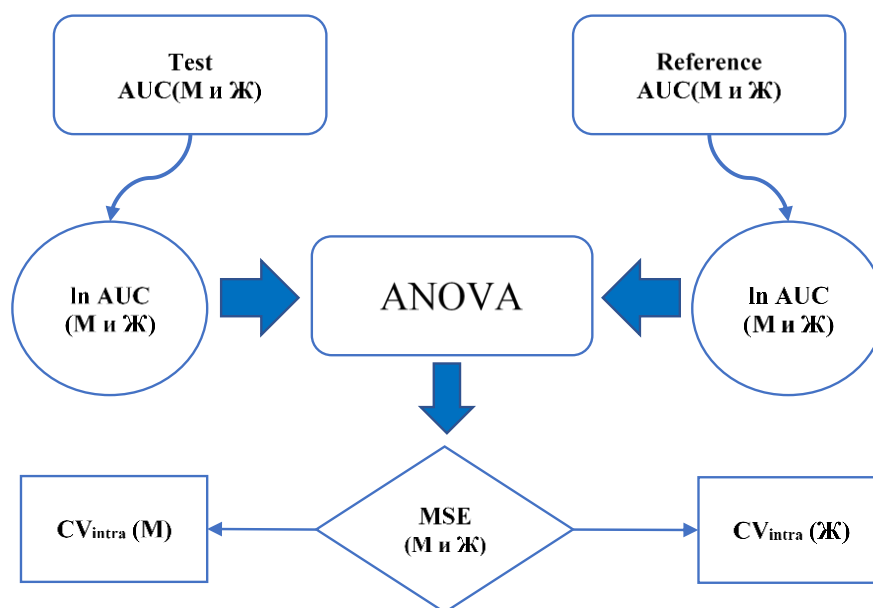
Схема оценки остаточной вариабельности параметра C_{max} для мужчин и женщин.



Примечание: Test – исследуемый препарат; Reference – референтный препарат; C_{max} – максимальная концентрация в крови; М – мужчины; Ж – женщины; ln – логарифмирование исходных данных для дальнейшего дисперсионного анализа; ANOVA – дисперсионный анализ; MSE – остаточная вариация (среднеквадратичная ошибка); CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Рисунок 17.

Схема оценки остаточной вариабельности параметра AUC для мужчин и женщин.



Примечание: Test – исследуемый препарат; Reference – референтный препарат; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; М – мужчины; Ж – женщины; ln – логарифмирование исходных данных для дальнейшего дисперсионного анализа; ANOVA – дисперсионный анализ; MSE – остаточная вариация (среднеквадратичная ошибка); CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Расчет симуляционных 90% доверительных интервалов у мужчин и у женщин.

- Для логарифмированных значений C_{max} и AUC рассчитать GMean для исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин.
- Для каждого из ФК параметров (C_{max} и AUC) рассчитать симуляционные доверительные интервалы согласно следующим уравнениям:

$$L = \exp \left(\ln GMeanT - \ln GMeanR - t_{df}^{1-\alpha} \times \left[\sqrt{MSE} \times \sqrt{\frac{2}{n}} \right] \right)$$

$$U = \exp \left(\ln GMeanT - \ln GMeanR + t_{df}^{1-\alpha} \times \left[\sqrt{MSE} \times \sqrt{\frac{2}{n}} \right] \right)$$

где L и U – нижняя и верхняя граница доверительных интервалов; exp – функция экспонирования значения; ln – функция логарифмирования значения; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; $t_{df}^{1-\alpha}$ – значение квантиля распределения Стьюдента, соответствующее степени свободы ($df=n-2$) и $\alpha=0,05$; MSE – остаточная вариация (среднеквадратичная ошибка); n – количество субъектов (для расчетов – количество субъектов масштабировано к исходному значению размера выборки – $n=n_M+n_J$).

Прикладное значение для выявления гендерных различий на данном этапе научной оценки вопроса может иметь оценка внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин и женщин, а также оценка влияния формы дозирования на гендерные различия путем сравнения точечных оценок T/R у мужчин и женщин. В случае отсутствия достаточной информации по наличию гендерных отличий ФК у референтного препарата (оригинального), возможно

проведение ориентировочного популяционного анализа.

Таким образом, гендерные различия у мужчин и женщин могут оказывать значимое влияние на ФК ЛП, что в рамках исследований БЭ у субъектов только одного пола может привести к выходу на фармацевтический рынок препаратов не эквивалентных у популяции другого пола. Помимо факторов, обусловленных анатомо-физиологическими особенностями мужчин и женщин, данные различия могут быть обусловлены особенностями формой дозирования воспроизведенных лекарств. Т.е., другими словами, воспроизведенный препарат может быть биоэквивалентен референтному у мужчин, но не биоэквивалентен у женщин, например, из-за состава вспомогательных веществ.

Исследования БЭ следует проводить с включением субъектов мужского и женского пола в пропорциональном соотношении, что следует отразить в регуляторных документах Российской Федерации и Евразийского экономического союза. Включение в дизайн исследования возможность проведения отдельного анализа по полу, будет иметь преимущество с точки зрения оценки риска потребителей.

Целесообразно провести научный анализ завершённых исследований БЭ на предмет выявления гендерных различий и анализ возможного влияния формы дозирования на эти различия.

При оценке результатов не завершённых и будущих исследований БЭ следует дополнительно проводить анализ по выявлению гендерных различий и анализ возможного влияния формы дозирования на эти различия.

Результаты анализа по выявлению соответствующих гендерных различий дадут полезную информацию, которую в дальнейшем можно будет обобщить и при необходимости включать в инструкции по медицинскому применению [52].

В целом вопрос выбора методики проведения подобного анализа требует дальнейшего обсуждения, т.к. также возможно включение в оценку дисперсионного анализа дополнительных факторов, таких как - пол, вес тела, взаимодействие «пол*препарат», которые могут дать дополнительную информацию.

В качестве примера анализа следует использовать алгоритм, приведенный выше.

3.4. Оценка результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов

3.4.1 Препараты с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью

3.4.1.1. Оценка внутрииндивидуальной вариабельности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Аторвастатин.

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. Время достижения максимальной концентрации составляет 1-2 часа, период полувыведения составляет около 14 часов [40]. У женщин максимальная концентрация выше, чем у мужчин, площадь под кривой «концентрация-время» наоборот¹⁴.

Проведенный анализ 34 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения во всех исследованиях был оригинальный препарат Липримар®, изучались различные дозы аторвастатина от 20 до 80 мг. Период отмывки более чем в половине исследований составил 7 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 18 до 77 добровольцев (Приложение №1). По 18 и 24 субъекта включалось в основном в исследования отечественных препаратов и препаратов из Индии. Более 30 субъектов включались в исследования препаратов из стран ЕС и стран с высокоуровневой регуляторной системой обращения ЛП (например, Израиль, Исландия).

Преимущественно во всех исследованиях в крови определяли исходное вещество – аторвастатин, однако в 8 исследованиях из 34 определяли дополнительно метаболит 2-ОН-аторвастатин. В качестве биоаналитического метода определения аналитов в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или тандемной масс-спектрометрической детекцией аналитов. Нижний предел количественного определения (НПКО) варьировал в диапазоне 0,1 – 50 нг/мл (Приложение №1). В одном случае использовался биоаналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией (ВЭЖХ УФ) с НПКО 500 нг/мл, который в сравнении с остальными методиками можно считать недостаточно точным и рекомендовать не использовать его в дальнейшем.

В результате анализа значений концентраций аторвастатина и его метаболита были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , T_{max} и их внутрииндивидуальная вариабельность (см.

¹⁴ Липримар®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001454472/0000593884/%D0%9F_N014014_01\[2019\]_2.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001454472/0000593884/%D0%9F_N014014_01[2019]_2.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

таблицы 18, 19). На рисунках 18 и 19 представлены усредненные ФК профили аторвастатина и его активного метаболита.

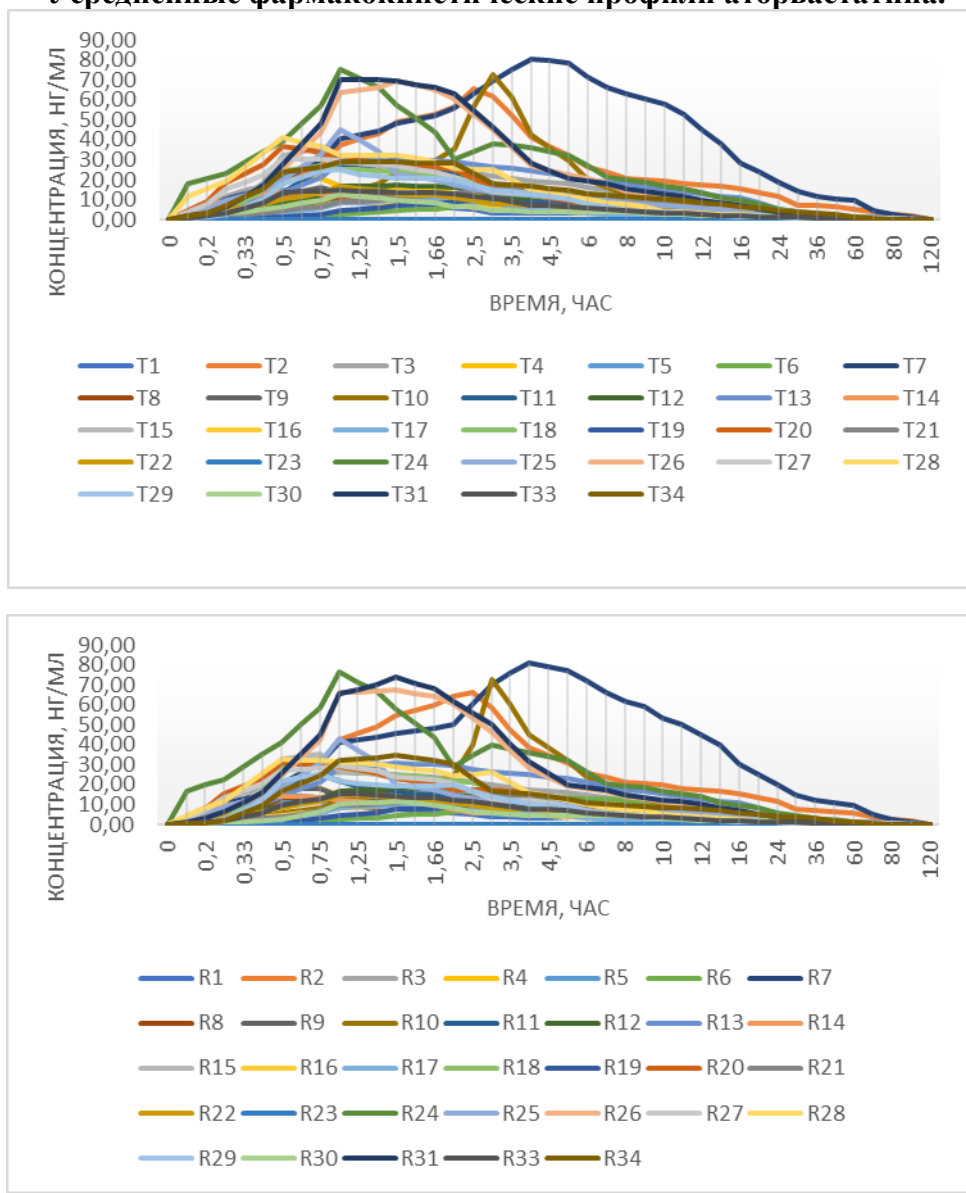
Таблица 18.

Усредненные фармакокинетические параметры аторвастатина.

№	C _{max} T, нг/мл	C _{max} R, нг/мл	AUC _{0-t} T, нг*ч/мл	AUC _{0-t} R, нг*ч/мл	t _{max} T, ч	t _{max} R, ч
1	16,21	16,44	50,17	53,29	0,73	0,80
2	14,95	16,36	49,11	51,61	2,67	2,40
3	28,36	26,90	228,83	223,82	1,33	1,11
4	29,16	25,22	113,27	104,89	0,97	0,87
5	20,05	18,53	84,17	91,15	1,07	1,08
6	16,17	16,38	173,26	173,10	4,94	5,00
7	84,44	84,80	782,53	769,83	4,42	4,42
8	17,46	17,14	88,85	94,52	1,31	0,91
9	20,68	22,71	110,95	116,50	1,18	0,85
10	74,47	74,35	312,63	310,48	3,06	3,06
11	41,72	34,00	163,75	145,29	1,56	1,52
12	20,72	21,48	113,94	118,00	1,33	1,36
13	31,05	31,73	389,44	389,33	1,14	1,11
14	13,50	14,66	80,14	80,42	0,40	0,40
15	50,04	44,50	181,59	158,74	1,43	0,95
16	10,38	10,77	59,01	59,53	1,33	1,36
17	11,66	10,61	64,50	62,44	1,78	1,67
18	43,86	46,66	160,86	172,34	1,28	1,09
19	9,61	9,92	184,48	184,92	2,29	2,37
20	46,06	44,62	218,76	221,60	1,03	1,11
21	16,54	16,20	219,37	212,37	2,44	2,67
22	17,36	17,08	166,27	167,31	1,17	1,25
23	161,83	165,17	1983,13	1921,36	1,14	1,33
24	75,76	76,25	525,26	540,82	1,06	1,00
25	46,21	43,47	230,37	215,91	1,02	1,02
26	75,42	74,50	479,74	473,09	1,44	1,36
27	41,25	37,27	177,32	168,13	1,31	0,92
28	57,78	58,14	216,80	216,29	1,01	1,36
29	35,48	34,62	152,85	142,51	1,27	1,14
30	15,40	14,67	90,79	92,72	1,47	1,39
31	77,09	77,04	484,95	492,70	1,22	1,31
32	2128,33*	2171,25*	25245,83*	23934,38*	0,96	0,96
33	21,04	21,64	126,75	120,55	1,14	1,30
34	35,81	34,71	361,75	326,41	1,20	1,39
Mean	38,71**	38,13**	267,44**	262,79**	1,58	1,54
SD	31,37**	31,74**	348,36**	338,73**	0,96	0,99

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; * - использована аналитическая методика с ультрафиолетовой детекцией и низкой чувствительностью (НПКО 500 нг/мл); ** - расчеты средних значений и стандартного отклонения проведены без учета результатов исследования №32.

Усредненные фармакокинетические профили аторвастатина.



Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T34 и R1-R34 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ; фармакокинетические профили исследуемого и референтного препаратов из исследования №32 не включены в связи с крайне высокими значениями концентраций.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} аторвастатина находится в районе 0,6-2,4 часов после приема внутрь. Средние значения C_{max} находились на уровне 38 (± 31) нг/мл, в зависимости от принимаемой дозировки (20-80 мг) и аналитической методики.

Аналитическую методику определения аторвастатина следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования – например, НПКО при ВЭЖХ исходя из полученных максимальных концентраций должен быть менее 1,9 ($\pm 1,5$) нг/мл. В проанализированных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 0,1 – 50 нг/мл, таким образом, правило 5% от C_{max} было соблюдено не во всех исследованиях.

Период полувыведения аторвастатина составляет 14 часов [40], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует

учитывать общую длительность 72 ч. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 0,6-2,4 часа. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней (общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях БЭ).

Таблица 19.

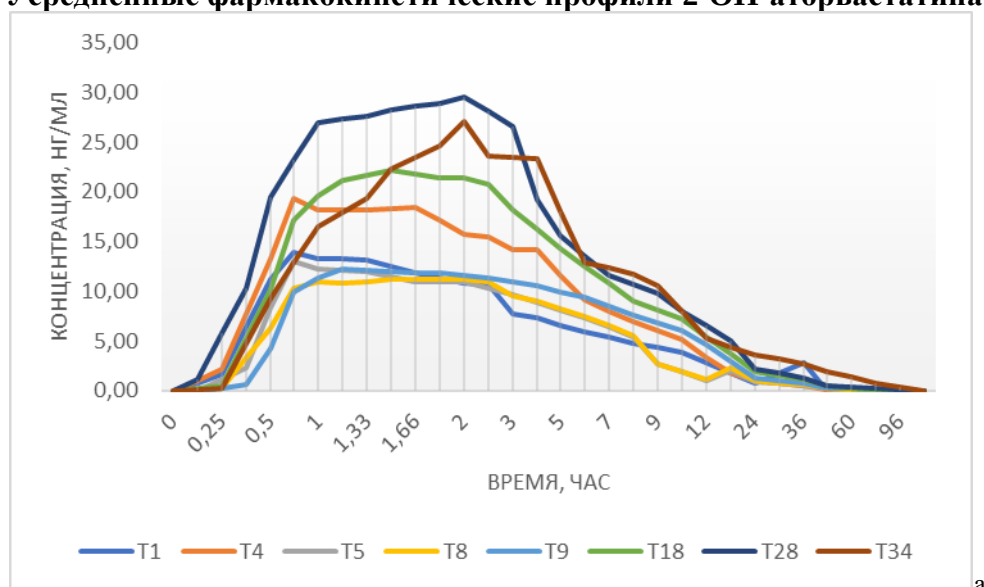
Усредненные фармакокинетические параметры 2-ОН-аторвастатина.

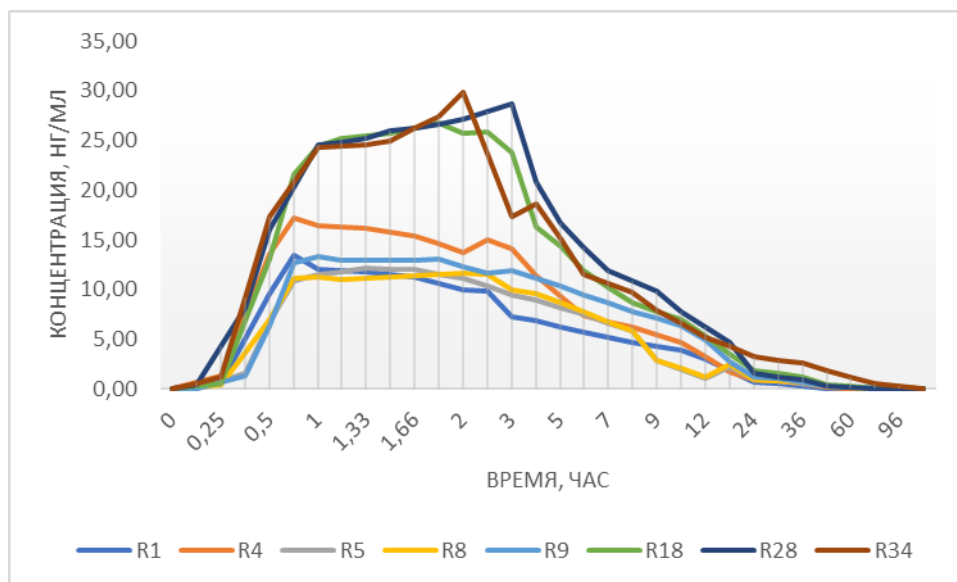
№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	17,51	15,32	103,238	99,13	1,24	1,39
4	26,38	23,20	154,87	141,24	1,21	1,36
5	17,05	16,28	123,66	128,25	1,73	1,61
8	15,53	15,52	128,40	135,19	1,90	1,73
9	16,43	17,15	152,87	159,65	1,86	1,69
18	31,64	36,66	221,82	235,84	1,86	1,41
28	41,91	42,03	278,51	261,40	1,45	1,85
34	28,18	30,59	314,71	293,88	2,13	1,86
Mean	24,33	24,59	184,76	181,82	1,67	1,61
SD	9,42	10,56	77,93	71,54	0,33	0,20

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 19.

Усредненные фармакокинетические профили 2-ОН-аторвастатина.





б

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T34 и R1-R34 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} 2-ОН-аторвастатина находится в районе 1,3-1,8 часов после приема внутрь. Средние значения C_{max} находились на уровне 24 (± 10) нг/мл, в зависимости от принимаемой дозировки и аналитической методики.

Аналитическую методику определения 2-ОН-аторвастатина следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования – например, НПКО при ВЭЖХ исходя из полученных максимальных концентраций должен быть менее 1,2 ($\pm 0,5$) нг/мл.

При выборе точек забора образцов крови для определения 2-ОН-аторвастатина следует учитывать общую длительность 72 ч, т.к. к этому времени происходит снижение значений концентраций к исходному уровню (см. рисунок 18). Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 1,3-1,8 часа. Период отмывки 7 дней может считаться достаточным.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности представлены в таблице 20 [59], и демонстрируют, что в 12 исследованиях из 34 была обнаружена высокая вариабельность хотя бы одного из ФК параметров аторвастатина. В 4 исследованиях из 8, в которых определялись концентрации метаболита аторвастатина, также выявлена высокая внутри индивидуальная вариабельность. Стоит отметить, что из 12 исследований, продемонстрировавших высокую вариабельность аторвастатина, в 7 исследованиях были изучены препараты из стран ЕС и стран с высокоуровневой регуляторной системой обращения ЛП. Причем в этих 7 исследованиях в статистический анализ было включено 357 субъектов. В то время как в остальных 22 исследованиях в анализ было включено 649 субъекта. Т.е. усреднённое значение количества субъектов в 7 исследованиях составило 51, в остальных 22 исследованиях - 29. Выявленная

диспропорция говорит о различных подходах к проведению исследований аторвастатина в разных странах. Можно сделать предположение что, в странах с высокоуровневой регуляторной системой обращения ЛП аторвастатин считают высоковариабельным препаратом.

В руководстве FDA для исследований БЭ аторвастатина также указано на высокую вариабельность аторвастатина¹⁵. Наш анализ подтверждает, что препараты аторвастатина могут быть отнесены к высоковариабельным ЛП.

Таблица 20.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности аторвастатина и 2-ОН-аторвастатина.

№	аторвастатин		2-ОН-аторвастатин	
	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %
1	45,50*	43,63*	45,34*	46,22*
2	4,32	4,74	НД	НД
3	7,63	7,42	НД	НД
4	29,30	30,86*	26,54	29,74
5	13,22	44,84*	13,87	33,21*
6	9,26	6,84	НД	НД
7	5,06	5,80	НД	НД
8	15,56	41,87*	15,74	35,54*
9	12,69	31,73*	11,85	28,64
10	5,84	4,42	НД	НД
11	11,96	33,77*	НД	НД
12	13,72	10,78	НД	НД
13	6,59	10,33	НД	НД
14	1,55	1,56	НД	НД
15	24,78	35,32*	НД	НД
16	16,92	10,53	НД	НД
17	7,89	16,52	НД	НД
18	16,52	27,97	13,06	27,23
19	11,52	9,01	НД	НД
20	12,32	12,95	НД	НД
21	15,94	17,05	НД	НД
22	30,23*	18,37	НД	НД
23	15,59	19,10	НД	НД
24	12,12	11,39	НД	НД
25	19,50	20,89	НД	НД
26	7,55	11,99	НД	НД
27	14,59	17,61	НД	НД
28	30,81*	36,24*	36,15*	29,08
29	19,37	33,00*	НД	НД
30	19,31	46,33*	НД	НД
31	6,22	3,25	НД	НД

¹⁵ Product-Specific Draft Guidance on Atorvastatin. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Atorvastatin_tabs_20702_RC5-08.pdf (дата обращения: 08.05.2020).

№	аторвастатин		2-ОН-аторвастатин	
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
32	12,23	7,91	НД	НД
33	21,32	34,90*	НД	НД
34	14,02	10,17	12,00	12,02
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	27,77 (28,35)	18,82 (19,20)	31,44 (32,36)	24,06 (24,74)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; НД – нет данных (метаболит аторвастатина не определялся); * – значения, превышающие 30%.

Полученные значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности аторвастатина и метаболита были «пулированы» [63, 67].

«Пулированное» значение коэффициента вариабельности – это взвешенное среднее значений нескольких исследований, при этом наибольший вес имеют исследования с большим числом участников (при расчете также играет роль число последовательностей). Для последующих расчетов размера выборки в исследования рекомендуется использовать верхнюю границу 80% доверительного интервала усредненного значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности [67].

Результаты «пулирования» данных всех исследований показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ и AUC_{0-t} исходного соединения не превышают 30% (27%, верхняя граница доверительного интервала 28%; и 18%, верхняя граница доверительного интервала 19%, соответственно), для метаболита $CV_{pooled} C_{max}$ составил 31% с верхней границей доверительного интервала 32%; $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ – 24% с верхней границей доверительного интервала 24%.

С учетом того, что множественные исследования вызвали вопросы из-за низкой численности субъектов, а также рекомендаций FDA о возможности высокой вариабельности аторвастатина, мы провели дополнительный анализ данных 12 исследований, в которых была выявлена высокая вариабельность исходного соединения. Показано, что $CV_{pooled} C_{max}$ составил 36,10 с верхней границей доверительного интервала 37,17%; $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ – 23,18% с верхней границей доверительного интервала 23,84%.

Таким образом, для расчета размера выборки в дальнейшие исследования, мы считаем необходимо руководствоваться данными о $CV_{intra} C_{max}$ для аторвастатина 36-37% и $CV_{intra} C_{max}$ для метаболита 31-32%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности аторвастатина и его метаболита для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 21). Всего в исследованиях аторвастатина в статический анализ были включены данные от 1006 субъектов, из которых 690 было мужского пола и соответственно 316 женского.

Таким образом, в исследованиях аторвастатина участвовало более 50% субъектов

мужского пола, и в 11 исследованиях были получены значения CV_{intra} фармакокинетических параметров более 30% у мужчин. У женщин высокие значения CV_{intra} были выявлены в 5 исследованиях, однако стоит отметить, что из 34 исследований аторвастатина только в 22 исследованиях участвовали субъекты женского пола.

Таблица 21.

Сведения о поле субъектов исследования и внутрииндивидуальная вариабельность аторвастатина у мужчин и женщин.

№	М	Ж	Мужчины		Женщины		Ж/М	Ж/М
			$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	40	-	45,50*	43,63*	НД	НД	НД	НД
2	24	-	4,32	4,74	НД	НД	НД	НД
3	4	14	5,48	12,29	7,59	7,02	1,39	0,57
4	23	23	29,91	38,60*	30,46*	15,31	1,02	0,40
5	38	16	47,90*	11,81	38,84*	16,94	0,81	1,43
6	18	-	9,26	6,84	НД	НД	НД	НД
7	24	-	5,06	5,80	НД	НД	НД	НД
8	30	-	15,56	41,87*	НД	НД	НД	НД
9	36	30	29,41	12,95	29,55	12,71	1,00	0,98
10	24	-	5,84	4,42	НД	НД	НД	НД
11	77	-	11,96	33,77*	НД	НД	НД	НД
12	6	12	10,52	8,30	11,37	15,95	1,08	1,92
13	5	13	8,23	7,31	11,49	6,49	1,40	0,89
14	24	-	1,55	1,56	НД	НД	НД	НД
15	42	-	24,78	35,32*	НД	НД	НД	НД
16	18	-	16,92	10,53	НД	НД	НД	НД
17	11	7	16,66	9,19	12,00	6,37	0,72	0,69
18	19	25	18,89	14,60	28,68	18,33	1,52	1,26
19	26	-	11,52	9,01	НД	НД	НД	НД
20	7	11	4,60	5,03	15,86	15,39	3,45	3,06
21	16	2	17,24	16,89	15,39	5,79	0,89	0,34
22	3	21	38,64*	4,59	17,85	31,54*	0,46	6,88
23	2	16	20,42	23,33	19,55	14,42	0,96	0,62
24	9	9	12,93	11,93	5,76	13,78	0,45	1,16
25	14	10	20,88	17,37	15,97	20,60	0,76	1,19
26	11	7	12,48	9,44	13,11	4,30	1,05	0,46
27	9	15	15,09	15,54	20,09	13,32	1,33	0,86
28	20	24	35,19*	26,01	37,45	34,13*	1,06	1,31
29	41	-	19,37	33,00*	НД	НД	НД	НД
30	14	4	53,52*	18,35	10,84	7,19	0,20	0,39
31	14	4	3,20	4,90	3,82	12,46	1,19	2,54
32	9	15	4,10	11,01	9,26	13,61	2,26	1,24
33	20	22	37,92*	21,92	33,29*	21,79	0,88	0,99
34	12	16	9,29	15,39	10,78	13,42	1,16	0,87
СРЗНАЧ**			20,57	14,40	18,14	14,58	1,14***	1,37***
СРГЕОМ**			15,59	12,53	15,37	12,79		

№	М	Ж	Мужчины		Женщины		Ж/М	Ж/М
			CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	C _{max}	AUC _{0-t}
МАКС**			53,52	38,60	38,84	34,13		
МИН**			3,20	4,59	3,82	4,30		
СО**			14,57	7,97	10,37	7,62		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC – площадь под кривой «концентрация-время», М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - в расчеты включены значения только из исследований с участием субъектов обоего пола; *** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Данные по внутрииндивидуальной вариабельности 2-ОН-аторвастатина у мужчин и женщин приведены в таблице 22. Выявлено, что высокая вариабельность CV_{intra} у мужчин наблюдалась в 3 из 6 исследований, у женщин в 1 из 6 исследований, в которых определяли метаболит аторвастатина у субъектов обоего пола.

Таблица 22.

Внутрииндивидуальная вариабельность 2-ОН-аторвастатина у мужчин и женщин.

№	Мужчины		Женщины	
	CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %
4	28,64	18,47	27,19	21,92
5	36,56*	14,15	13,31	25,99
9	30,19*	12,95	26,37	10,72
18	24,24	10,72	29,49	15,03
28	34,34*	38,31*	24,70	33,44*
34	9,16	12,20	12,90	12,34

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; М – мужчины; Ж – женщины; НД – нет данных (субъекты женского пола не участвовали в исследовании); - значения превышающие 30%. Показаны данные исследований, в которых определялся метаболит аторвастатина, нумерация исследований сохранена.

Таким образом, высокая внутрииндивидуальная вариабельность ФК аторвастатина и его метаболита наблюдалась и у мужчин, и у женщин.

Анализ исследований с определением исходного соединения с участием субъектов обоего пола (22 исследования из 34) показал, что с частотой 27% случаев у мужчин и 22% у женщин наблюдались высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t}. Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров, изученных в исследованиях БЭ аторвастатина, мы выполнили, используя критерий χ^2 для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 23). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не выявил статистически значимых различий ($\chi^2=0,121$; $p=0,728$).

Таблица 23.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности исследований аторвастатина.

	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров более 30% n=11	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров менее 30% n=33
Мужской пол n=22	6	16
Женский пол n=22	5	17

Примечание: n – количество наблюдений.

Анализ исследований с определением метаболита с участием субъектов обоего пола (6 исследований из 34) показал, что с частотой 50% случаев у мужчин и 17% у женщин наблюдались высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} . Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров, изученных в исследованиях БЭ аторвастатина, мы выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 24). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не выявил статистически значимых различий ($Fp=0,303$; $p>0,05$).

Таблица 24.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности исследований метаболита аторвастатина.

	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров более 30% n=4	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров менее 30% n=8
Мужской пол n=6	3	3
Женский пол n=6	1	5

Примечание: n – количество наблюдений.

Средние значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} были выше у мужчин чем у женщин ($20,57 \pm 14,57$ и $18,14 \pm 10,37$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,14, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=0,638$; $p=0,527$).

В отношении параметра AUC_{0-t} средние значения внутрииндивидуальной вариабельности были сопоставимы у мужчин и женщин ($14,40 \pm 7,97$ и $14,58 \pm 7,62$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,37. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил

статистически значимых различий ($t=-0,079$; $p=0,937$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин показал, что в 5 из 22 исследований, в которых участвовали субъекта обоего пола, были обнаружены статистически значимые различия, по крайней мере, для одного из анализируемых ФК параметров (см. таблицы 25 и 26). В случае нормального распределения значений использовали критерий Стьюдента, в случае отсутствия нормального распределения значений использовали U критерий Манна-Уитни. Значения C_{max} и AUC_{0-t} были выше у женщин, за исключением исследования № 26.

Таблица 25.

Гендерные различия фармакокинетики аторвастатина и/или его активного метаболита (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№5	LnC _{max}	мужской	76	2,610	0,498	0,057	-2,84	106	0,005
		женский	32	2,896	0,421	0,074			
	LnAUC _{0-t}	мужской	76	4,716	0,281	0,032	-4,343	106	<0,05
		женский	32	4,982	0,311	0,055			
№9*	LnC _{max}	мужской	72	2,608	0,519	0,061	-2,734	128,446	0,007
		женский	60	2,824	0,386	0,049			
№18	LnC _{max}	мужской	38	3,459	0,414	0,067	-2,468	83,659	0,016
		женский	50	3,740	0,651	0,092			
№27	LnC _{max}	мужской	18	3,180	0,487	0,114	-3,163	46	0,003
		женский	30	3,679	0,552	0,100			
	LnAUC _{0-t}	мужской	18	4,897	0,182	0,043	-3,273	42,934	0,002
		женский	30	5,185	0,419	0,076			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; * - приведены данные для метаболита аторвастатина.

Таблица 26.

Гендерные различия фармакокинетики аторвастатина и/или его активного метаболита (распределение не является нормальным).

		Пол	Количество	Средний ранг	Сумма рангов	U критерий	Z	значимость (двухсторонняя)
№18*	LnC _{max}	мужской	38	34,68	1318	577	-3,142	0,002
		женский	50	51,96	2598			
	LnAUC _{0-t}	мужской	38	37,61	1429	688	-2,207	0,027
		женский	50	49,74	2487			
№26	LnC _{max}	мужской	22	21,77	479	82	-2,337	0,019
		женский	14	13,36	187			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; * - приведены данные для метаболита аторвастатина.

Таким образом, внутрииндивидуальная вариабельность аторвастатина незначительно выше у женщин, также в ряде исследований были получены статистически значимо большие значения C_{max} и AUC_{0-t} у женщин в сравнении с мужчинами.

Таблица 27 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях биоэквивалентности и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин.

В 6 исследованиях (4 по параметру C_{max} и 2 по параметру AUC_{0-t}) были выявлены случаи наличия клинически значимой разницы T/R ($\geq 0,2$) у мужчин и женщин при определении исходного соединения.

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R фармакокинетических параметров у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($U=218,000$; $Z=-0,563$; $p=0,573$) и для AUC_{0-t} ($U=225,000$; $Z=-0,399$; $p=0,690$).

Таблица 27.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препаратов аторвастатина у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
3	1,00	1,03	1,03	1,01	-0,03	0,02
4	1,02	0,95	1,20	1,15	-0,19	-0,21*
5	1,03	0,93	1,04	0,91	-0,01	0,02
9	1,05	0,95	0,75	0,92	0,30*	0,03
12	0,94	0,87	0,86	0,83	0,08	0,04
13	1,01	1,04	0,96	0,98	0,04	0,06
17	1,05	1,04	1,08	1,01	-0,03	0,03
18	1,01	0,96	0,85	0,95	0,16	0,01
20	1,02	0,95	1,03	0,96	-0,01	-0,01
21	0,99	1,03	1,22	1,16	-0,23*	-0,13
22	1,03	0,88	1,03	1,06	0,00	-0,19
23	0,96	1,31	0,99	1,01	-0,02	0,30*
24	0,90	0,95	1,08	0,99	-0,18	-0,04
25	1,18	1,16	0,94	1,01	0,24*	0,14
26	1,03	1,02	0,99	1,01	0,04	0,01
27	1,46	1,06	1,07	1,09	0,39*	-0,03
28	1,07	1,08	0,91	0,92	0,16	0,15
30	1,02	0,96	1,06	0,80	-0,03	0,16
31	1,01	0,99	0,98	0,96	0,03	0,03
32	1,01	1,09	0,96	1,06	0,06	0,02
33	1,04	1,02	0,96	1,07	0,08	-0,05
34	0,98	1,12	1,06	1,10	-0,08	0,02

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Анализ исследований с определением активного метаболита не выявил случаев

взаимосвязи «пол-лекарственная форма».

Таким образом, выявлены случаи клинически значимых различий между воспроизведенными препаратами и рефератным препаратом у мужчин и женщин, что свидетельствует о возможности наличия различий в рецептуре и/или технологии производства воспроизведенных препаратов. В то же время для препаратов аторвастатина различия $T/R C_{max}$ и $T/R AUC_{0-t}$ у мужчин и женщин статистически не значимы.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 22 исследований воспроизведенных препаратов аторвастатина при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 28, в результате проведенных расчетов, у мужчин в 4 из 22 исследований получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %; у женщин в 7 из 22 исследований.

Таблица 28.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов аторвастатина у мужчин и женщин.

	N	C_{max} М		AUC_{0-t} М		C_{max} Ж		AUC_{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
3	18	0,97	1,04	0,96	1,11	0,99	1,08	0,97	1,05
4	46	0,92	1,13	0,83	1,08	1,08	1,34*	1,09	1,22
5	54	0,89	1,19	0,90	0,97	0,92	1,17	0,86	0,96
9	66	0,97	1,14	0,92	0,99	0,69*	0,82	0,89	0,96
12	18	0,88	1,00	0,83	0,91	0,80	0,92	0,76*	0,91
13	18	0,96	1,05	1,00	1,09	0,90	1,03	0,95	1,02
17	18	0,96	1,16	0,99	1,10	1,01	1,16	0,97	1,04
18	44	0,95	1,08	0,91	1,01	0,77*	0,94	0,89	1,02
20	18	0,99	1,05	0,93	0,98	0,94	1,13	0,88	1,05
21	18	0,90	1,09	0,93	1,13	1,11	1,33*	1,12	1,20
22	24	0,85	1,23	0,86	0,90	0,94	1,13	0,91	1,24
23	18	0,86	1,09	1,14	1,50*	0,88	1,10	0,92	1,09
24	18	0,84	0,97	0,89	1,02	1,05	1,12	0,91	1,07
25	24	1,06	1,31*	1,06	1,26*	0,86	1,01	0,92	1,12
26	18	0,96	1,11	0,96	1,07	0,92	1,07	0,98	1,03
27	24	1,36	1,58*	0,98	1,14	0,97	1,18	1,02	1,16
28	44	0,95	1,21	0,98	1,18	0,79*	1,03	0,82	1,04
30	18	0,76*	1,37*	0,87	1,07	0,99	1,12	0,77*	0,84
31	18	0,99	1,03	0,96	1,02	0,96	1,00	0,90	1,04
32	24	0,99	1,03	1,03	1,15	0,91	1,00	1,00	1,14
33	42	0,91	1,19	0,94	1,10	0,86	1,09	0,99	1,16
34	28	0,94	1,02	1,05	1,20	1,01	1,11	1,03	1,17

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, L – нижняя граница 90% доверительного интервала, U – верхняя граница 90% доверительного интервала, * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 18% исследований, у женщин в 31% исследований. Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ аторвастатина, выполнили, используя критерий χ^2 с поправкой Йейтса для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 29). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($\chi^2=0,485$; $p=0,487$).

Таблица 29.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований аторвастатина.

	Биоэквивалентные n=33	Не биоэквивалентные n=11
Мужской пол n=22	18	4
Женский пол n=22	15	7

Примечание: n – количество наблюдений.

Симуляционные 90% доверительные интервалы для 6 исследований воспроизведённых препаратов аторвастатина с определением активного метаболита продемонстрировали неэквивалентность в 1 исследовании у мужчин (17%) и в 3 у женщин (50%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности аналогично таблице 29. Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($Fp=0,303$; $p>0,05$).

Препараты аторвастатина могут быть включены в Перечень высоковариабельных лекарственных средств (Приложение №3), что требует применения подхода с масштабированием границ БЭ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ аторвастатина следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Ловастатин.

Ловастатин - гиполипидемическое средство, селективный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-4 часа после приема внутрь, прием с пищей увеличивает биодоступность на 30%, период полувыведения составляет 3 часа¹⁶.

В силу того, что препараты ловастатина не пользуются широкой известностью, а также их

¹⁶ Медостатин®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001421332/%D0%9F_N012832_01\[2012\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001421332/%D0%9F_N012832_01[2012]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

эффективность и безопасность уступает более современным статинам, на рынке в России зарегистрированы 6 препаратов. Референтным препаратом указан неоригинальный препарат Медостатин®. Согласно архиву ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России доступны 3 исследования БЭ ловастати́на.

Анализ показал результатов исследований показал, что исследования были выполнены в стандартном простом перекрёстном дизайне. Препаратом сравнения в двух исследованиях был препарат Мевакор®, в одном исследовании Ловастерол. Подробная информация о дозах, временных точках, периоде отмывки, биоаналитической методике и НПКО метода определения ловастати́на представлены в Приложении №1.

В результате анализа значений концентраций ловастати́на и его метаболита были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} (см. таблицу 30) и внутрииндивидуальная вариабельность параметров C_{max} , AUC_{0-t} (см. таблицу 31).

Таблица 30.

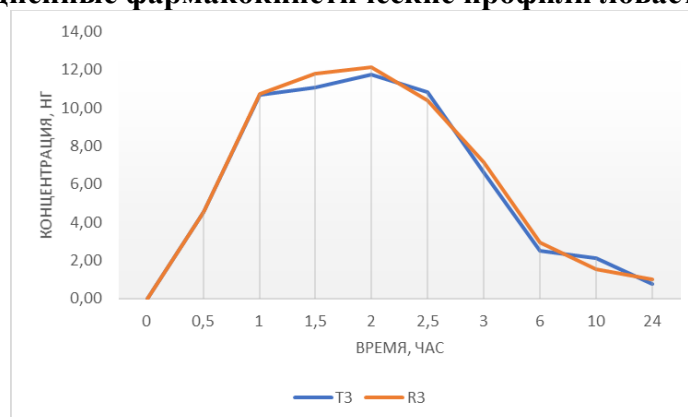
Усредненные фармакокинетические параметры ловастати́на и активного метаболита.

№	C_{max} Т, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} Т, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} Т, ч	t_{max} R, ч
ловастати́н						
2	8,05	7,54	47,42	48,45	3,14	2,68
3	14,58	16,68	69,59	68,55	1,81	1,69
Mean	11,32	12,11	58,51	58,50	2,48	2,19
SD	4,62	6,46	15,68	14,22	0,94	0,70
метаболит ловастати́на						
1	27,21	26,74	221,69	222,81	3,44	3,56
2	13,37	12,42	94,55	92,39	4,66	4,42
3	29,49	27,43	163,51	154,15	2,06	2,33
Mean	23,36	22,20	159,92	156,45	3,39	3,44
SD	8,72	8,48	63,65	65,24	1,30	1,05

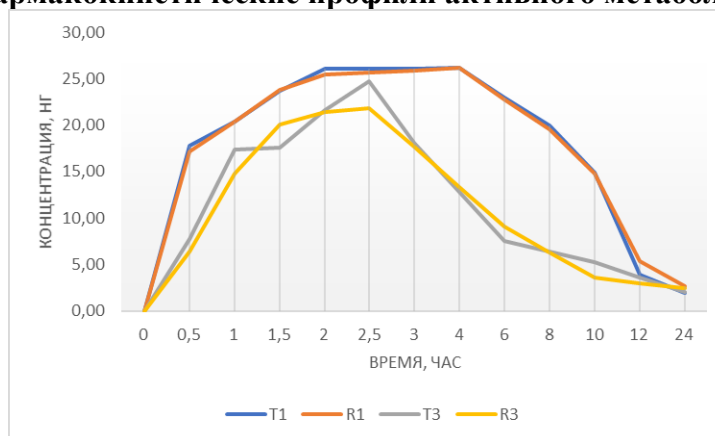
Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; Т – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 20.

Усредненные фармакокинетические профили ловастати́на.



Примечание: фармакокинетические профили ловастати́на воспроизведенного (Т) и референтного (R) препаратов.

Усредненные фармакокинетические профили активного метаболита ловастатина.

Примечание: фармакокинетические профили активного метаболита ловастатина воспроизведенного (Т) и референтного (R) препаратов.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} ловастатина находится в диапазоне 1,5-2,5 часов после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 12 нг/мл.

Таким образом, при выборе схемы забора образцов крови следует планировать более частый отбор в интервале времени 1,5-2,5 часа с целью получения наиболее точных значений C_{max} . Аналитическую методику определения ловастатина следует планировать с учетом НПКО не более 0,6 нг/мл (5% от 12 нг/мл).

Для определения метаболита ловастатина следует ориентироваться на значения t_{max} в диапазоне 2-4 часов; средние значения C_{max} находились на уровне 23 нг/мл, соответственно можно предположить, что НПКО аналитического метода не должно превышать 1,15 нг/мл.

Период полувыведения ловастатина, по данным референтного препарата, составляет 3 часа, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность около 24 часов. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} исходного соединения около 1,5-2,5 часа и метаболита 2-4 часа. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней (общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях биоэквивалентности).

Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, составило 76, из которых 72% составили субъекты мужского пола (см. таблицу 32). Рассчитанные коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} ловастатина и метаболита — β -гидроксикислота ловастатина представлены в таблице 31. Показано, что в 2 исследованиях показана высокая внутрииндивидуальная вариабельность, по крайней мере, одного из фармакокинетических параметров. Анализ метаболита выявил высокую внутрииндивидуальную вариабельность C_{max} и AUC_{0-t} в 1 исследовании.

Таблица 31.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности ловастатина и β -гидроксикислоты ловастатина.

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
Ловастатин			
1	18	НД	НД
2	40	21,33	41,97*
3	18	30,76*	36,24*
β-гидроксикислота ловастатина			
1	18	7,31	6,94
2	40	13,59	25,22
3	18	32,43*	40,86*

*Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; * - значения, превышающие 30%; НД – нет данных (в исследовании определяли только активный метаболит).*

Не смотря на небольшое количество исследований ловастатина, полученные данные позволяют предположить, что ловастатин, как и аторвастатин, и симвастатин может быть отнесен к высоковариабельным препаратам. Более того, руководство FDA для исследований БЭ ловастатина также указывает на высокую вариабельность ловастатина¹⁷.

«Пулирование» коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности исходного соединения показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ превышают 30% (40,33%; верхняя граница доверительного интервала 44,46%), аналогичные значения для метаболита были ниже (26,90%; верхняя граница доверительного интервала 29,16%).

Таким образом, для расчета размера выборки в исследования ловастатина, следует руководствоваться данными о $CV_{intra} C_{max}$ более 30% (например, как показал наш анализ – 44%%).

Анализ коэффициентов вариабельности исходного соединения и β -гидроксикислоты ловастатина в популяциях субъектов мужского и женского пола показал, различные результаты (см. таблицу 32).

Таблица 32.

Сведения о поле субъектов исследования и внутрииндивидуальной вариабельности ловастатина и β -гидроксикислоты ловастатина у мужчин и женщин.

№	М	Ж	Мужчины		Женщины	
			CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %
Исходное вещество						
3	7	11	32,75*	35,83*	38,43*	30,56*
Метаболит						
1	8	10	8.41	7.96	5.61	7.33

¹⁷ Product-Specific Draft Guidance on Lovastatine. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm082267.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).

№	М	Ж	Мужчины		Женщины	
			CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %
3	7	11	35,58*	29,60	41,49*	37,21*

Примечание: М – мужчины; Ж – женщины; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; * - значения, превышающие 30%.

В одном исследовании была показана высокая вариабельность для обоих параметров исходного соединения и метаболита в обеих популяциях, в другом исследовании внутрииндивидуальная вариабельность оказалась низкой в обеих популяциях. Полученные данные не позволяют сделать окончательный вывод о наличии или отсутствии различий в вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} ловастатина и метаболита – β-гидроксикислота ловастатина у мужчин и женщин. В связи с этим целесообразно дальнейшее изучение данного вопроса.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} ловастатина у мужчин и женщин показал, что в 1 из 3 исследований (33%), были обнаружены статистически значимые различия по параметру C_{max} (у женщин средняя концентрация была выше) (см. таблицу 33).

Таблица 33.

Гендерные различия фармакокинетики ловастатина (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№1*	LnC _{max}	мужской	16	3,2174	0,14404	0,03601	-2,049	34	0,048
		женский	20	3,3308	0,17984	0,04021			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в крови; * - данные по метаболиту.

Анализ отношений средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ ловастатина и его активного метаболита выявил только 1 случай клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. Таким образом, не достаточно данных для оценки наличия или отсутствия различий показателя отношения геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} ловастатина у мужчин и женщин.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 2 исследований воспроизведённых препаратов ловастатина при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. В результате проведенных расчетов, только в 1 исследовании были получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %. Неэквивалентность была показана и у мужчин, и у женщин для ловастатина и его активного метаболита.

Полученных данных недостаточно для решения вопроса о наличии или отсутствии гендерных различий параметров C_{max} и AUC_{0-t} ловастатина. Тем не менее в одном исследовании

были получены статистически значимые различия по параметру C_{max} , что говорит о целесообразности дальнейшей оценки.

Препараты ловастати́на могут быть включены в Перечень высоковариабельных лекарственных средств (Приложение №3), что требует применения подхода с масштабированием границ БЭ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Розувастатин.

Розувастатин – гиполипидемическое средство, селективный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 5 часов после приема внутрь, период полувыведения составляет 19 часов¹⁸.

Анализ результатов 18 исследований БЭ препаратов розувастатина (Приложение №1) показал, что в них был использован стандартный дизайн – рандомизированное, двухэтапное перекрестное в двух последовательностях исследование с приемом однократной дозы. В качестве референтного препарата во всех исследованиях был использован референтный препарат Крестор®. В анализируемых исследованиях были изучены дозы розувастатина – 20 и 40 мг. Количество субъектов в исследованиях варьировало от 18 и до 40, однако в большинстве случаев или было равно 24, или превышало данное значение. В большинстве случаев длительность забора образцов крови для ФК анализа составляла 72 ч. Период отмытки в большинстве исследований составлял 14 дней и соответствовал правилу «не менее пяти периодов полувыведения», учитывая период полувыведения розувастатина 19 ч.

Для определения аналита наиболее часто применяли биоаналитический метод – ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. В зависимости от использованного аналитического метода НПКО варьировал от 0,05 до 2 нг/мл, но наиболее часто значения НПКО находились в диапазоне 0,2–0,5 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций розувастатина и его метаболита были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . Усредненные ФК параметры представлены в таблице 34, усредненные ФК профили на рисунке 22.

Таблица 34.

Усредненные фармакокинетические параметры розувастатина.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	17,79	18,21	167,52	165,26	4,33	4,36
2	5,93	6,63	60,39	66,55	2,97	3,25
3	4,57	4,64	53,97	59,12	3,31	3,36

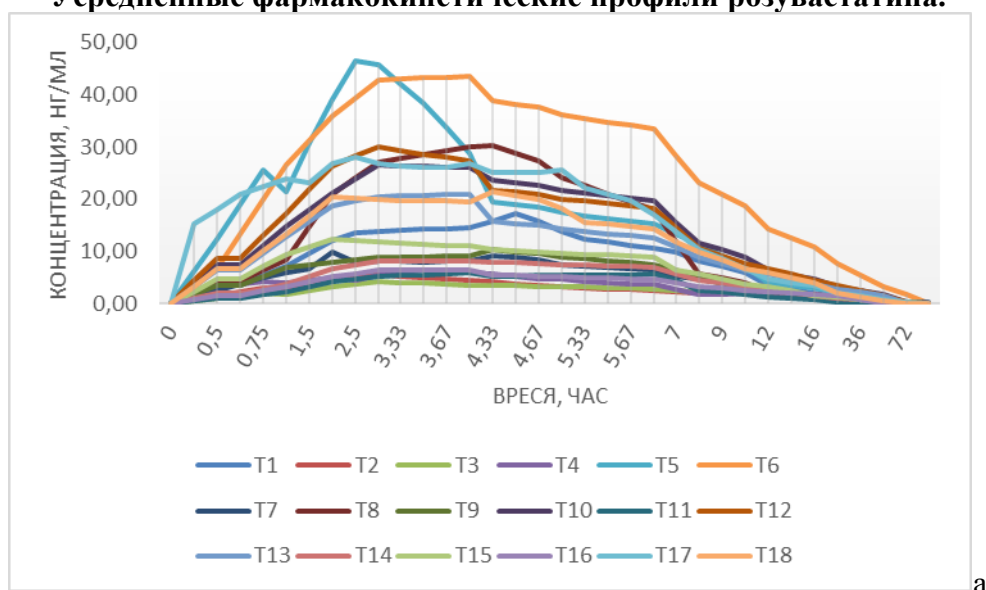
¹⁸ Крестор®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001444696/%D0%9B%D0%9F-000226\[2013\]_5.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001444696/%D0%9B%D0%9F-000226[2013]_5.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

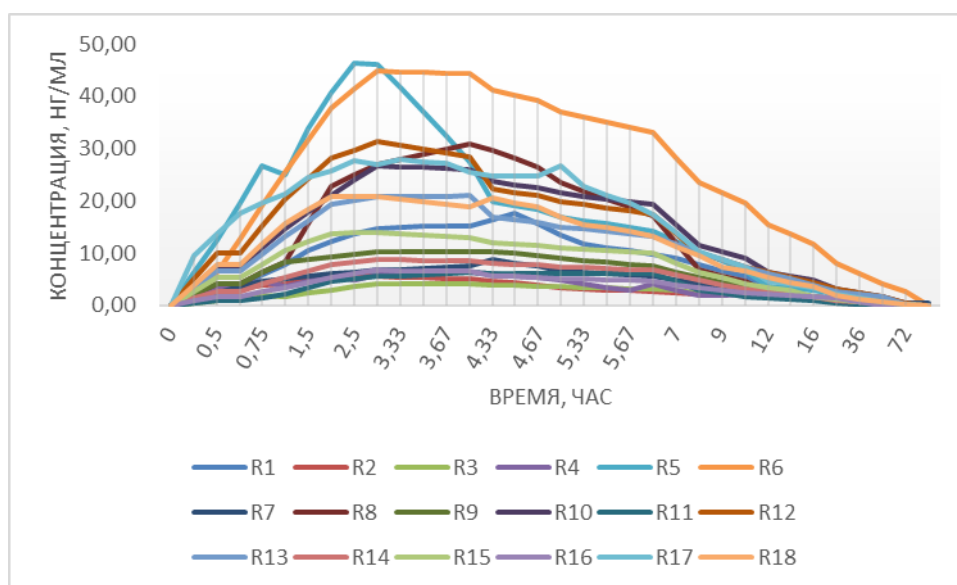
№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
4	8,33	8,71	64,83	68,29	3,12	3,77
5	54,30	53,91	315,70	311,15	2,69	2,73
6	46,88	47,40	658,53	711,04	3,50	3,71
7	12,53	9,50	119,41	110,43	3,92	4,14
8	35,16	34,74	221,47	222,26	4,22	4,11
9	11,95	13,23	135,34	147,01	4,46	3,54
10	29,76	28,26	331,08	316,29	3,96	3,96
11	7,13	7,69	51,49	54,80	4,88	4,85
12	33,33	35,33	340,53	336,92	3,43	3,36
13	23,50	22,85	270,60	281,45	3,57	3,29
14	9,59	9,55	111,66	112,42	4,21	3,75
15	15,81	13,81	140,98	128,71	2,86	3,22
16	7,48	7,73	86,21	84,64	3,75	3,64
17	35,11	32,83	281,15	282,10	3,27	3,09
18	23,68	24,98	246,85	243,82	3,85	3,38
Mean	21,27	21,11	203,21	205,68	3,68	3,64
SD	14,90	14,85	151,80	160,00	0,60	0,51

Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 22.

Усредненные фармакокинетические профили розувастатина.





б

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T18 и R1-R18 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} розувастатина находится в диапазоне 3-4,3 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 21 (± 15) нг/мл в зависимости от принимаемой дозировки (20-40 мг) и аналитической методики.

Аналитическую методику определения розувастатина следует планировать с учетом НПКО не более 1 ($\pm 0,75$) нг/мл (5% от 21 нг/мл). В проанализированных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 0,2 – 0,5 нг/мл, таким образом, правило 5% от C_{max} было соблюдено.

Период полувыведения розувастатина составляет около 19 часов [98, 215, 327, 333, 342, 344, 447], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность 72 часа. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 3-4,3 часа. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней (общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях БЭ).

По результатам анализа было выявлено, что CV_{intra} ФК показателей AUC_{0-t} и/или C_{max} превышает 30 % в 4 исследованиях из 18 (см. таблицу 35) [44, 59]. То есть частота выявления высокой вариабельности CV_{intra} показателей AUC_{0-t} и/или C_{max} составила 26%. Однако, по данным анализа не было обнаружено косвенных признаков высокой вариабельности розувастатина, как в случаях с аторвастатином и ловастатином. К таким признакам можно отнести, например, большое число субъектов в исследованиях препаратов из стран с высокоразвитой регуляторной системой обращения лекарственных средств.

Таблица 35.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности розувастатина.

№	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %
1	18,85	14,44
2	12,53	10,21

№	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %
3	14,69	14,41
4	21,57	26,31
5	3,43	11,48
6	19,69	26,16
7	42,86*	20,81
8	3,16	7,65
9	18,82	12,00
10	31,57*	23,33
11	27,72	26,92
12	34,43*	34,20*
13	23,33	14,88
14	28,67	27,34
15	51,23*	46,91*
16	22,87	27,71
17	29,60	19,14
18	28,67	23,99
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	28,39 (29,08)	24,31 (24,90)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; * - значения превышающие 30%.

Результаты «пулирования» данных всех исследований розувастатина показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ близки к 30% (28%; верхняя граница доверительного интервала 29%).

Значение $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 24% (верхняя граница доверительного интервала 25%).

Таким образом, для расчета размера выборки в дальнейшие исследования розувастатина, следует руководствоваться данными о $CV_{intra} C_{max}$ около 29%.

Всего в исследованиях розувастатина в статический анализ были включены данные от 495 субъектов, из которых 234 было мужского пола и соответственно 261 женского. Т.е. в исследования розувастатина были включены примерно равные по количеству популяции мужчин и женщин, что, по-видимому, обусловлено тем, что исследования розувастатина проводились в основном после 2010, когда в научном сообществе стали все чаще подниматься вопросы наличия ФК различий у мужчин и женщин.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности розувастатина для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола представлены в таблице 36. В результате преобразования данных 18 исследований розувастатина, отдельно для мужчин и женщин были рассчитаны соответствующие значения CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} . Частота значений внутрииндивидуальной вариабельности, превышающей 30% у мужчин и женщин, оказалась достаточно высокой (50% исследований) – 9 из 18 исследований.

Таблица 36.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности розувастатина у мужчин и женщин.

	М		Ж		Ж/М	Ж/М
	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	18,02	13,79	21,65	15,75	1,20	1,14
2	11,51	9,71	11,24	10,72	0,98	1,10
3	12,16	11,45	15,10	14,31	1,24	1,25
4	13,99	15,20	24,76	33,08*	1,77	2,18
5	5,73	15,61	2,88	6,96	0,50	0,45
6	14,73	26,27	23,88	25,85	1,62	0,98
7	26,17	18,42	53,12*	22,83	2,03	1,24
8	3,72	10,13	3,40	4,66	0,91	0,46
9	17,39	13,64	20,17	11,57	1,16	0,85
10	31,30*	16,28	33,25*	26,93	1,06	1,65
11	27,04	25,17	25,59	28,86	0,95	1,15
12	44,24*	43,81*	22,70	24,04	0,51	0,55
13	10,73	20,31	18,99	27,70	1,77	1,36
14	26,84	25,86	31,92*	29,65	1,19	1,15
15	46,69*	39,72*	52,34*	53,04*	1,12	1,34
16	15,43	17,28	32,83*	39,79*	2,13	2,30
17	32,27*	22,85	21,07	12,50	0,65	0,55
18	36,90*	27,74	23,71	19,29	0,64	0,70
СРЗНАЧ	21,94	20,74	24,37	22,64	1,19**	1,13**
СРГЕОМ	18,17	18,95	19,85	19,30		
МАКС	46,69	43,81	53,12	53,04		
МИН	3,72	9,71	2,88	4,66		
СО	12,28	9,24	13,01	11,87		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Превышение границы высокой вариабельности 30% по параметру C_{max} наблюдалось в 5 случаях в исследованиях у мужчин и в 5 случаях у женщин, однако средние значения вариабельности по исследованиям были выше у женщин ($21,94 \pm 12,28$ и $24,37 \pm 13,01$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,19, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,560$; $p=0,579$).

В отношении параметра AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция – 2 случая превышения вариабельности у мужчин и 3 случая у женщин ($20,74 \pm 9,24$ и $22,64 \pm 11,87$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами

составило 1,13. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,522$; $p=0,605$).

В 28% исследований у мужчин и 33% у женщин наблюдались высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} . Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров, изученных в исследованиях БЭ розувастатина, мы выполнили, используя критерий χ^2 для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 37). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не выявил статистически значимых различий ($\chi^2=0,261$; $p>0,05$).

Таблица 37.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности розувастатина.

	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров более 30% n=11	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров менее 30% n=25
Мужской пол n=18	5	13
Женский пол n=18	6	12

Примечание: n – количество наблюдений.

Таким образом, можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК розувастатина у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы. Данные литературы говорят о более высокой вариабельности ФК лекарственных средств у женщин [308, 397].

Стоит отметить, что выявленные высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин или женщин, в целом коррелировали с данными о внутрииндивидуальной вариабельности на общей популяции (включающей субъектов обоего пола) в ранее рассмотренных исследованиях [48].

Соответственно проведение исследования у субъектов только одного пола может привести к результатам с недостаточной репрезентативностью для пациентов другого пола.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} розувастатина у мужчин и женщин показал, что в 4 из 18 исследований (22%), были обнаружены статистически значимые различия, по крайней мере, для одного из анализируемых ФК параметров (C_{max} и/или AUC_{0-t}) (см. таблицу 38). В случае нормального распределения значений использовали t критерий Стьюдента, в случае отсутствия нормального распределения значений использовали U критерий Манна Уитни. В 3 исследованиях значения C_{max} и/или AUC_{0-t} были выше у женщин, в исследовании №14 – наоборот.

Таблица 38.

Гендерные различия фармакокинетики розувастатина (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№3	LnC _{max}	мужской	10	1,4037	0,16094	0,05089	-2,458	34	0,019
		женский	26	1,5538	0,16535	0,03243			
№9	LnAUC _{0-t}	мужской	20	4,7139	0,41298	0,09235	-2,213	46	0,032
		женский	28	4,9545	0,33908	0,06408			
№14	LnAUC _{0-t}	мужской	12	4,7292	0,40807	0,07214	2,144	54	0,037
		женский	24	4,4747	0,47867	0,09771			
№18	LnC _{max}	мужской	16	2,4395	0,56329	0,14082	-4,362	46	<0,001
		женский	32	3,2323	0,60767	0,10742			
	LnAUC _{0-t}	мужской	16	4,7858	0,67428	0,16857	-3,863	46	<0,001
		женский	32	5,4864	0,54828	0,09692			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

После преобразования исходных данных (см. Материалы и методы) отдельно для каждого пола рассчитали отношения геометрических средних значений ФК параметров воспроизведенных и референтных препаратов (T/R для AUC_{0-t} и C_{max}) у мужчин и женщин.

Разницу отношений геометрических средних T/R у мужчин и женщин сравнивали с использованием порогового значения в 20% (клинически значимая разница).

$$T/R_{\text{муж}} - T/R_{\text{жен}} \geq 0.2,$$

или

$$T/R_{\text{муж}} - T/R_{\text{жен}} \leq -0.2.$$

Используя данный критерий для сравнения, обнаружили 7 случаев (2 - для C_{max} и 5 - для AUC_{0-t}) значимой взаимосвязи «пол – готовая ЛФ» в 5 из 18 исследований (28%) для AUC_{0-t} и для C_{max} розувастатина.

Таблица 39 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин.

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} (t=-1,675; p=0,103) и для AUC_{0-t} (t=-0,282; p=0,780).

Таблица 39.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препаратов розувастатина у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C _{max}	T/R AUC _{0-t}	T/R C _{max}	T/R AUC _{0-t}	C _{max}	AUC _{0-t}
1	1,00	1,05	0,96	0,97	0,04	0,08
2	0,88	0,90	0,96	0,94	-0,08	-0,04

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C _{max}	T/R AUC _{0-t}	T/R C _{max}	T/R AUC _{0-t}	C _{max}	AUC _{0-t}
3	1,07	1,04	0,95	0,88	0,13	0,16
4	0,96	0,90	0,99	0,98	-0,03	-0,08
5	1,00	1,06	1,01	1,00	-0,01	0,05
6	0,99	1,06	1,00	0,86	-0,01	0,20*
7	1,14	1,11	1,14	1,04	0,00	0,07
8	1,01	1,01	1,02	0,98	-0,01	0,03
9	0,83	0,93	0,93	0,86	-0,10	0,07
10	0,97	0,91	1,00	1,07	-0,03	-0,16
11	0,81	0,84	1,06	1,06	-0,26*	-0,22*
12	0,95	1,10	1,03	0,99	-0,08	0,11
13	1,04	1,00	1,05	0,96	-0,01	0,03
14	0,94	0,91	1,12	1,11	-0,18	-0,20*
15	0,87	0,89	1,30	1,18	-0,43*	-0,29*
16	1,00	1,06	0,90	0,88	0,11	0,18
17	1,13	1,03	0,94	0,97	0,19	0,06
18	0,84	0,84	1,02	1,06	-0,18	-0,23*

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

В литературе наличие взаимосвязи «пол – готовая ЛФ» в исследованиях БЭ выявлялось с частотой 36% (4 из 11 исследований) [231] и 46% (12 из 26 исследований) [120], однако в этих работах анализ проводился для разных лекарственных средств.

Таким образом, можно судить об отсутствии различий показателя отношения геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} розувастатина у мужчин и женщин. Наблюдаемая частота обнаружения взаимосвязи «пол – готовая ЛФ» в нашем исследовании и по данным литературы, позволяет судить о целесообразности данной оценки в исследованиях БЭ воспроизведенных препаратов в целом и, в частности, препаратов розувастатина, с целью выявления препаратов, демонстрирующих наличие данной взаимосвязи. Более точно оценить различия ЛФ воспроизведённого и референтного препаратов у мужчин и женщин возможно в исследованиях с повторным дизайном.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 18 исследований воспроизведённых препаратов розувастатина при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 40, в результате проведенных расчетов, в 10 из 18 случаев получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 40.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов розувастатина у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	39	0,94	1,08	1,00	1,11	0,89	1,04	0,91	1,03
2	18	0,82	0,94	0,85	0,96	0,89	1,02	0,88	1,00
3	18	1,00	1,15	0,97	1,11	0,87	1,04	0,80	0,95
4	24	0,89	1,03	0,84	0,98	0,88	1,12	0,84	1,15
5	24	0,97	1,03	0,98	1,14	1,00	1,02	0,97	1,04
6	24	0,92	1,06	0,93	1,20	0,89	1,12	0,76*	0,97
7	40	1,04	1,26*	1,04	1,19	0,95	1,38*	0,95	1,13
8	18	0,99	1,03	0,95	1,07	1,00	1,04	0,95	1,00
9	24	0,76*	0,90	0,87	1,00	0,85	1,04	0,84	0,94
10	24	0,83	1,13	0,84	0,98	0,85	1,18	0,94	1,22
11	34	0,72*	0,90	0,76*	0,93	0,96	1,18	0,94	1,19
12	28	0,78*	1,15	0,91	1,33*	0,93	1,14	0,88	1,10
13	28	0,99	1,09	0,91	1,09	0,96	1,14	0,85	1,09
14	28	0,83	1,06	0,81	1,02	0,97	1,29*	0,97	1,27*
15	36	0,73*	1,04	0,76*	1,04	1,07	1,58*	0,96	1,43*
16	28	0,94	1,08	0,98	1,15	0,77*	1,04	0,74*	1,05
17	36	0,99	1,28*	0,94	1,13	0,86	1,02	0,93	1,02
18	24	0,71*	1,01	0,73*	0,96	0,91	1,15	0,97	1,17

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, L – нижняя граница 90% доверительного интервала, U – верхняя граница 90% доверительного интервала, * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 7 исследованиях (39%), у женщин в 5 исследованиях (28%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ розувастатина, выполнили, используя критерий χ^2 для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 41). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($\chi^2=0,125$; $p>0,05$).

Таблица 41.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований розувастатина.

	Биоэквивалентные n=24	Не биоэквивалентные n=12
Мужской пол n=18	11	7
Женский пол n=18	13	5

Примечание: n – количество наблюдений.

Стоит также отметить, что проведенные теоретические расчеты 90% доверительных интервалов лишь косвенно отражают влияние гендерных различий взаимодействия «пол – готовая ЛФ» и внутрииндивидуальной вариабельности, т.к. для получения точных оценок

требуется, чтобы полученные значения отношений средних (T/R), CV_{intra} и доверительные интервалы коррелировали с количеством субъектов, включенных в анализ. В нашем анализе количество субъектов было искусственно масштабировано.

Препараты розувастатина не являются высоковариабельными. При планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Симвастатин

Симвастатин – синтетическое гиполипидемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, является пролекарством, которое после приема внутрь быстро гидролизуется, превращаясь в активный метаболит β -гидроксикислоту симвастатина. Максимальная концентрация исходного соединения в крови низкая (менее 5% от дозы), максимальная концентрация метаболита достигается через 1,3-2,4 часа после приема¹⁹. Период полувыведения активного метаболита составляет около 1,9 часов после внутривенного введения, однако метаболит обнаруживается в моче и кале до 96 часов после приема внутрь²⁰.

Проведен анализ 19 исследований БЭ симвастатина. Во всех исследованиях был стандартный простой перекрёстный дизайн в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов натошак. Препаратом сравнения во всех исследованиях был оригинальный препарат Зокор®, изучались дозы симвастатина от 20 до 80 мг. Период отмывки более чем в половине исследований составил 7 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 12 до 63 добровольцев (Приложение №1). По 18 и 24 субъекта включалось в основном в исследования отечественных препаратов и препаратов из Индии. Более 30 субъектов включались в исследования препаратов из стран ЕС, Турции и Кореи.

В большинстве исследований в крови определяли метаболит симвастатина β -гидроксикислоту (16 из 19 исследований). Исходное соединение определяли в 13 исследованиях. В качестве биоаналитического метода определения аналитов в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО варьировал в диапазоне 0,1 – 10 нг/мл (Приложение №1).

¹⁹ Зокор®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001444420/%D0%9F_N013094_01\[2019\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001444420/%D0%9F_N013094_01[2019]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

²⁰ Zocor®. Summary of product characteristics [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zocord-article-30-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf (дата обращения 11.05.2020).

В результате анализа значений концентраций симвастатина и его метаболита были рассчитаны фармакокинетические параметры C_{max} , AUC_{0-t} и t_{max} (таблицы 42 и 43) и построены усредненные фармакокинетические профили (рисунки 23 и 24).

Таблица 42.

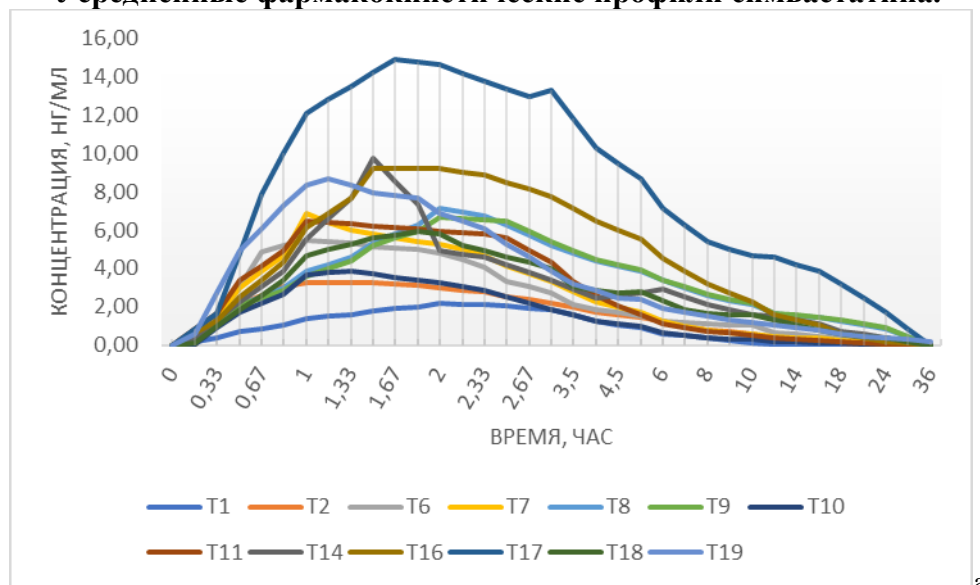
Усредненные фармакокинетические параметры симвастатина.

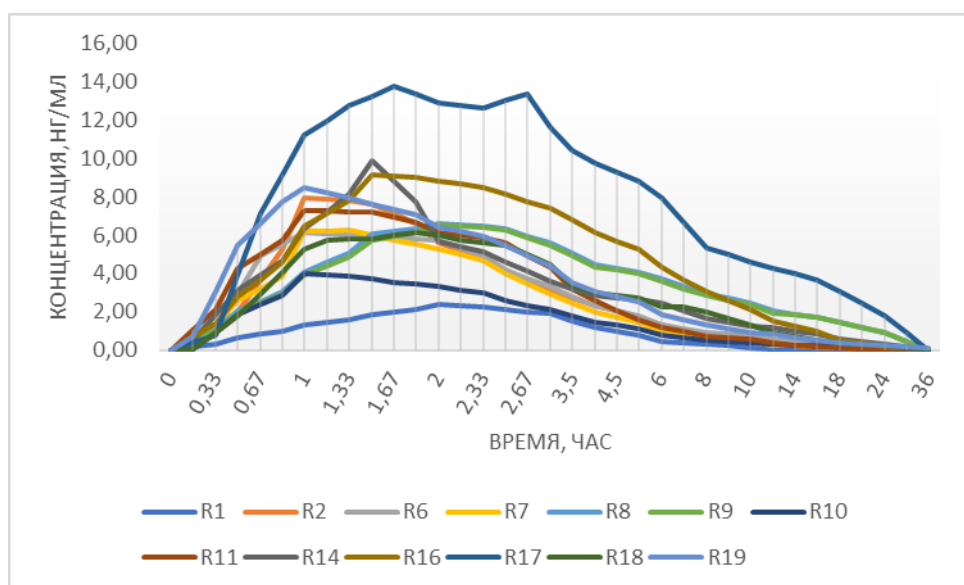
№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	2,65	2,78	9,65	9,41	2,08	2,17
2	4,04	5,15	17,09	18,00	1,76	2,08
6	7,09	9,19	28,20	28,27	1,61	1,50
7	8,15	7,40	26,80	22,56	1,42	1,36
8	7,44	7,31	55,06	60,82	2,14	2,00
9	7,12	7,28	55,80	59,31	2,22	2,14
10	4,54	4,69	14,57	16,93	1,34	1,31
11	9,34	10,22	27,44	28,22	1,47	1,50
14	10,44	11,13	33,91	33,23	1,42	1,43
16	9,87	9,69	63,06	60,41	1,61	1,53
17	20,18	20,46	129,55	124,97	2,58	2,35
18	7,83	8,92	38,02	37,06	1,77	2,08
19	11,97	11,85	44,49	40,06	1,89	1,48
Mean	8,51	8,93	41,82	41,48	1,79	1,76
SD	4,38	4,34	31,10	30,28	0,37	0,37

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 23.

Усредненные фармакокинетические профили симвастатина.





б

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T19 и R1-R19 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} симвастатина находится в районе 1,4-2,2 часов после приема внутрь. Средние значения C_{max} находились на уровне $8 (\pm 4)$ нг/мл, в зависимости от принимаемой дозировки (20-80 мг) и аналитической методики.

Аналитическую методику определения симвастатина следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования – например, НПКО при ВЭЖХ исходя из полученных максимальных концентраций должен быть менее $0,4 (\pm 0,2)$ нг/мл. В проанализированных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 0,1 – 10 нг/мл, таким образом, правило 5% от C_{max} было соблюдено не во всех исследованиях.

Период полувыведения симвастатина по результатам исследований БЭ составил 2,4-4,8 часа (данные о периоде полувыведения исходного соединения у референтного препарата не приведены), поэтому при выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность около 24 ч. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 2,4-4,8 часа. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней (общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях БЭ).

Таблица 43.

Усредненные фармакокинетические параметры β -гидроксикислоты симвастатина.

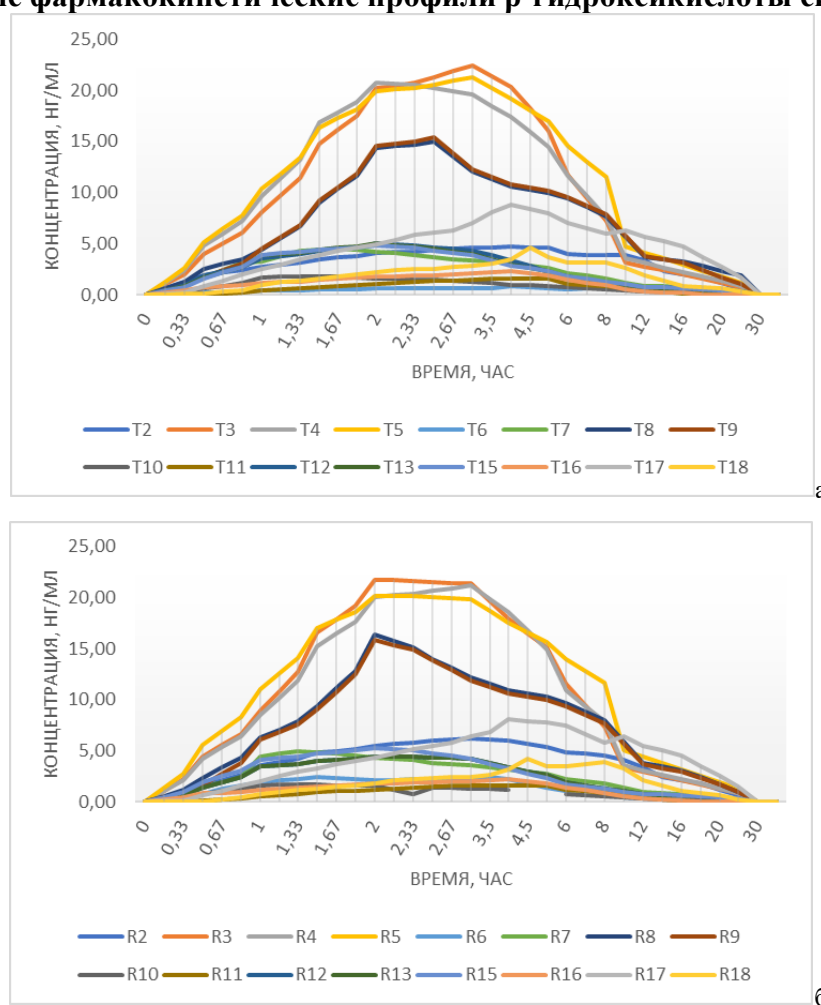
№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
2	5,67	5,93	51,21	54,93	4,81	4,24
3	24,28	22,93	118,58	116,44	3,00	2,44
4	22,75	22,49	113,98	115,00	2,28	2,72
5	21,92	21,07	132,50	128,69	2,83	2,44
6	1,69	1,67	16,39	15,68	4,00	1,50
7	5,48	5,94	33,85	35,36	2,48	2,66

№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
8	15,92	16,43	129,94	128,51	2,42	2,08
9	16,22	15,99	126,59	124,23	2,42	2,08
10	2,15	2,14	12,28	12,32	2,07	2,08
11	1,97	1,98	12,14	12,63	4,26	3,61
12	5,44	5,39	32,33	32,27	2,06	2,28
13	5,29	5,39	31,09	32,27	2,06	2,28
15	5,29	5,56	32,29	33,65	1,83	1,94
16	2,30	2,28	14,56	14,39	4,00	3,94
17	10,17	10,00	112,13	110,34	6,20	5,82
18	4,84	5,38	40,77	42,96	5,20	6,33
Mean	9,46	9,41	63,16	63,10	3,25	3,03
SD	8,01	7,70	48,66	47,50	1,33	1,40

Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 24.

Усредненные фармакокинетические профили β -гидроксикислоты симвастатина.



Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T2-T18 и R2-R18 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что $t_{\max}$ β -гидроксикислоты симвастатина находится в диапазоне 1,7-4,5 часов после приема, средние значения $C_{\max}$

находились на уровне 4 (± 2) нг/мл для дозировок 20-40 мг и 18 ($\pm 4,5$) нг/мл для дозировки 80 мг.

Аналитическую методику определения β -гидроксикислоты симвастатина следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования – например, НПКО при ВЭЖХ исходя из полученных максимальных концентраций должен быть менее 0,2 ($\pm 0,1$) нг/мл или 0,9 ($\pm 0,2$) нг/мл. В проанализированных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 0,1 – 10 нг/мл, таким образом, правило 5% от C_{max} было соблюдено не во всех исследованиях.

Период полувыведения β -гидроксикислоты симвастатина, по данным литературы, 5 ч [319, 421] поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность около 24 ч. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 1,7-4,5 часа. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней (общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях биоэквивалентности).

Усреднённые ФК профили демонстрируют очень близкие графики для исследований №8 и №9, что обусловлено тем, что исследования проведены для различных дозировок одного препарата. Выполнены они в одном и том же клиническом центре по идентичным протоколам и с использованием идентичных аналитических методик и оборудования.

Внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC_{0-t} представлена в таблице 44 [59]. Выявлено, что в 7 исследованиях (54%) из 13, в которых определялось исходное вещество, была обнаружена высокая внутрииндивидуальная вариабельность хотя бы одного из ФК параметров симвастатина. В 4 исследованиях (25%) из 16, в которых определялись концентрации метаболита симвастатина, также выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность. Таким образом, можно сделать предположение о том, что исходное вещество симвастатин обладает более высокой вариабельностью ФК. Это, по-видимому, связано с пресистемным метаболизмом (эффект «первичного прохождения» через печень) симвастатина [98].

Стоит отметить, что из 7 исследований с определением симвастатина и 4 исследований с определением метаболита, продемонстрировавших высокую вариабельность, ни в одном не изучался препарат, произведённый в России. Также в исследованиях препаратов, произведенных в России, определяли в основном только метаболит симвастатина (в 6 из 7 исследований), что не согласуется с рекомендациями ведущих регуляторов, которые требуют определения исходного соединения.

В 8 исследованиях (с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью симвастатина и его метаболита) в статистический анализ было включено 287 субъектов. В то время как в остальных 11 исследованиях (из которых 7 исследований препаратов, произведенных в России) в анализ было включено 229 субъектов. Т.е. усреднённое значение количества субъектов в 8

исследованиях составило 36, в остальных исследованиях - 21. Выявленная диспропорция подтверждает наши предположения о наличии различных подходов к проведению исследований БЭ в разных странах, в частности исследований препаратов симвастатина. Так за рубежом, препараты симвастатина считают высоковариабельными и включают большее количество субъектов. Согласно нашему анализу, препараты симвастатина могут быть отнесены к высоковариабельным ЛП.

Таблица 44.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности симвастатина и β -гидроксикислоты симвастатина.

№	симвастатин		β -гидроксикислота симвастатина	
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	30,24*	15,62	НД	НД
2	22,05	24,72	13,77	15,80
3	НД	НД	7,78	11,40
4	НД	НД	9,61	15,51
5	НД	НД	11,80	12,99
6	39,40*	45,01*	22,37	32,66*
7	21,60	26,20	24,87	32,02*
8	13,76	10,13	12,34	13,51
9	24,86	12,49	15,83	15,02
10	36,19*	29,04	26,06	28,39
11	23,79	32,32*	20,17	24,18
12	НД	НД	16,38	13,34
13	НД	НД	17,82	14,69
14	17,48	23,94	НД	НД
15	НД	НД	20,11	18,43
16	7,81	6,29	3,86	4,73
17	31,39*	34,16*	23,75	31,22*
18	17,91	35,21*	24,99	30,95*
19	35,77*	39,64*	НД	НД
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	28,67 (29,63)	31,79 (32,87)	19,40 (20,04)	23,90 (24,70)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; НД – нет данных (метаболит аторвастатина не определялся); * – значения превышающие 30%.

По аналогии с аторвастатином мы «пулировали» значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности симвастатина и метаболита симвастатина.

Результаты «пулирования» данных всех исследований показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ и AUC_{0-t} исходного соединения более 30% (31%; верхняя граница доверительного интервала 32%, и 28%; верхняя граница доверительного интервала 29%, соответственно), для метаболита CV_{pooled} были меньше 30% (см. таблицу 44).

Таким образом, для расчета размера выборки в дальнейшие исследования, мы считаем

необходимо руководствоваться данными о $CV_{intra} C_{max}$ и AUC_{0-t} около 32%. Однако стоит иметь ввиду что всегда имеется риск не доказать БЭ из-за недостаточного количества субъектов исследования.

Всего в исследованиях симвастатина в статический анализ были включены данные от 516 субъектов, из которых 349 было мужского пола и соответственно 167 женского. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности симвастатина и его метаболита для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола представлены в таблице 45.

Таким образом, во всех исследованиях симвастатина участвовало 68% субъектов мужского пола. Из 13 исследований симвастатина, в которых определяли исходное вещество, только в 5 исследованиях участвовали субъекты обоего пола. В 4 исследованиях были получены значения CV_{intra} ФК параметров более 30% у мужчин. У женщин высокие значения CV_{intra} были выявлены в 3 исследованиях.

Таблица 45.

Сведения о поле субъектов исследования и внутрииндивидуальной вариабельности симвастатина у мужчин и женщин.

№	М	Ж	Мужчины		Женщины		Ж/М	Ж/М
			$CV_{intra} C_{max},$ %	$CV_{intra} AUC_{0-t},$ %	$CV_{intra} C_{max},$ %	$CV_{intra} AUC_{0-t},$ %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	12	-	30,23*	15,62	НД	НД	НД	НД
2	36	-	22,05	24,72	НД	НД	НД	НД
6	21	26	42,76*	42,86*	46,03*	35,18*	1,08	0,82
7	13	11	31,13*	22,1	23,8	22,66	0,76	1,03
8	18	-	13,76	10,13	НД	НД	НД	НД
9	18	-	24,85	12,49	НД	НД	НД	НД
10	24	-	36,18*	29,03	НД	НД	НД	НД
11	17	19	30,52*	21,1	34,54*	23,77*	1,13	1,13
14	31	-	17,48	23,94	НД	НД	НД	НД
16	6	12	5,23	4,29	6,78	9,25	1,30	2,16
17	60	-	31,38*	34,15*	НД	НД	НД	НД
18	21	-	17,91	35,21*	НД	НД	НД	НД
19	32	31	36,17*	32,2*	41,69*	38,74*	1,15	1,20
СРЗНАЧ**			29,16	24,51	30,57	25,92	1,08	1,27
СРГЕОМ**			23,83	19,42	25,46	23,25		
МАКС**			42,76	42,86	46,03	38,74		
МИН**			5,23	4,29	6,78	9,25		
СО**			14,25	14,34	15,73	11,65		

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; М – мужчины; Ж – женщины; НД – нет данных (субъекты женского пола не участвовали в исследовании); * - значения превышающие 30%. Показаны данные исследований, в которых определялось исходное соединение симвастатин, нумерация исследований сохранена.

Данные по внутрииндивидуальной вариабельности β -гидроксикислоты симвастатина у мужчин и женщин приведены в таблице 46. Из 16 исследований с определением метаболита симвастатина, в 10 исследованиях участвовали субъекты обоего пола. Высокая вариабельность

CV_{intra} у мужчин наблюдалась в 3 исследованиях из 10 исследований, в которых определяли метаболит симвастатина. У женщин высокая вариабельность была выявлена в 1 исследовании, из 10 исследований, в которых определяли метаболит симвастатина и участвовали субъекты женского пола.

Таблица 46.

Внутрииндивидуальная вариабельность β -гидроксикислоты симвастатина у мужчин и женщин.

№	М	Ж	Мужчины		Женщины		Ж/М	Ж/М
			$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	C_{max}	AUC_{0-t}
2	36	-	13,77	15,8	НД	НД	НД	НД
3	2	16	НД	НД	11,42	7,84	НД	НД
4	10	8	14,78	8,34	17,72	10,65	1,20	1,28
5	13	5	14,45	13,34	6,93	7,4	0,48	0,55
6	21	26	25,53	21,37	33,37*	21,25	1,31	0,99
7	13	11	39,28*	31,23*	21,19	17,32	0,54	0,55
8	18	-	12,34	13,51	НД	НД	НД	НД
9	18	-	15,82	15,01	НД	НД	НД	НД
10	24	-	26,05	28,38	НД	НД	НД	НД
11	17	19	23,97	21,9	25,36	19,52	1,06	0,89
12	3	15	17,38	16,56	13,78	28,68	0,79	1,73
13	3	15	9,02	29,09	14,6	17,74	1,62	0,61
15	9	9	13,32	21,51	23,4	16,03	1,76	0,75
16	6	12	5,36	3,07	4,63	3,98	0,86	1,30
17	60	-	23,75	31,22*	НД	НД	НД	НД
18	21	-	24,99	30,95*	НД	НД	НД	НД
СРЗНАЧ**			18,12	18,49	17,24	15,04	1,07	0,96
СРГЕОМ**			15,69	15,50	14,92	13,06		
МАКС**			39,28	31,23	33,37	28,68		
МИН**			5,36	3,07	4,63	3,98		
СО**			10,19	9,18	8,81	7,53		

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; М – мужчины; Ж – женщины; НД – нет данных (субъекты женского пола не участвовали в исследовании); * - значения превышающие 30%. Показаны данные исследований, в которых определялась β -гидроксикислота симвастатина, нумерация исследований сохранена.

Таким образом, высокая внутрииндивидуальная вариабельность ФК симвастатина и его метаболита наблюдалась и у мужчин и женщин. Частота выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности активного метаболита симвастатина у мужчин и женщин была высокой (10% и 10%). В связи с этим анализ гендерных различий активного метаболита симвастатина не проводился.

В случае симвастатина, более высокая частота случаев (80% vs 60%) была выявлена у мужчин (4 исследований из 5) в сравнении с женщинами (3 исследований из 5), однако полученные данные не позволяют утверждать о более высокой вариабельности симвастатина у

мужчин. Согласно данным литературы, вариабельность ФК лекарственных средств чаще наблюдается у женщин в силу анатомо-физиологических различий в сравнении с мужчинами [50, 231]. Поэтому можно рекомендовать дальнейшие исследования симвастатина проводить с включением субъектов обоего пола в равных соотношениях.

В 80% исследований у мужчин и 60% у женщин наблюдались высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC . Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров, изученных в исследованиях БЭ симвастатина, мы выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 47). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не выявил различий ($F=0,583$; $p>0,05$).

Таблица 47.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности в исследованиях симвастатина.

	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров более 30% n=7	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров менее 30% n=3
Мужской пол n=5	4	1
Женский пол n=5	3	2

Примечание: n – количество наблюдений.

Средние значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} были выше у женщин чем у мужчин ($30,57 \pm 15,73$ и $29,16 \pm 14,25$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,08. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,148$; $p=0,886$).

В отношении параметра AUC_{0-t} средние значения внутрииндивидуальной вариабельности были сопоставимы у мужчин и женщин ($25,92 \pm 11,65$ и $24,51 \pm 14,34$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,27. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,171$; $p=0,869$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК у женщин сопоставима (AUC_{0-t}) или незначительно выше (C_{max}), чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин показал, что в 4 из 10 исследований, в которых участвовали субъекта обоего пола, были обнаружены статистически значимые различия, по крайней мере, для одного

из анализируемых ФК параметров симвастатина или метаболита (см. таблицы 48, 49). В случае нормального распределения значений использовали критерий Стьюдента, в случае отсутствия нормального распределения значений использовали U критерий Манна Уитни. В 2 исследованиях значения C_{max} и/или AUC_{0-t} были выше у женщин, в 2 – наоборот.

Таблица 48.

Гендерные различия фармакокинетики симвастатина и/или его активного метаболита симвастатина (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Ст. свободы	значимость (двухсторонняя)
№6	Ln C_{max}	мужской	42	1,633	0,602	0,092	-2,839	92	0,006
		женский	52	2,029	0,723	0,100			
	Ln AUC_{0-t}	мужской	42	2,971	0,614	0,094	-2,275	92	0,025
		женский	52	3,267	0,638	0,088			
№16*	Ln C_{max}	мужской	12	0,883	0,063	0,018	3,26	34	0,003
		женский	24	0,794	0,083	0,017			
	Ln AUC_{0-t}	мужской	12	2,723	0,056	0,016	2,58	34	0,014
		женский	24	2,640	0,103	0,0212			
№19	Ln AUC_{0-t}	мужской	64	3,407	0,629	0,078	-2,164	124	0,032
		женский	62	3,655	0,658	0,083			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; * - приведены данные для метаболита симвастатина.

Таблица 49.

Гендерные различия фармакокинетики симвастатина и/или его активного метаболита симвастатина (распределение не является нормальным).

		Пол	Количество	Средний ранг	Сумма рангов	U критерий	Z	значимость (двухсторонняя)
№4*	Ln AUC_{0-t}	мужской	20	23,45	469	61	-3,152	0,001
		женский	16	12,31	197			
№6*	Ln C_{max}	мужской	42	40,6	1705	802	-2,205	0,027
		женский	52	53,08	2760			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; * - приведены данные для метаболита симвастатина.

Таблицы 50 и 51 демонстрируют, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. Выявлено 3 случая наличия разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин для симвастатина и 4 случая для метаболита симвастатина.

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров симвастатина у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=-0,023$; $p=0,982$) и для AUC ($t=-0,257$; $p=0,803$).

Таблица 50.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин для симвастатина.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
6	0,84	1,17	0,71	0,89	0,13	0,28*
7	1,14	1,22	1,04	1,10	0,10	0,13
11	0,87	0,86	0,96	1,13	-0,09	-0,27*
16	1,01	1,04	1,02	1,05	-0,01	-0,01
19	0,96	1,01	1,10	1,24	-0,14	-0,23*

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров метаболита симвастатина у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($U=48,000$; $z=-0,152$; $p=0,912$) и для AUC_{0-t} ($U=46,000$; $z=-0,303$; $p=0,796$).

Таблица 51.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин для метаболита симвастатина.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
3	0,99	0,86	1,05	1,01	-0,06	-0,15
4	1,07	1,02	0,97	0,93	0,10	0,09
5	1,06	1,04	0,99	1,00	0,07	0,04
6	1,03	1,10	0,97	0,98	0,06	0,11
7	0,95	0,95	1,01	0,90	-0,06	0,05
11	0,99	0,99	1,04	1,01	-0,05	-0,03
12	0,87	0,78	1,02	0,99	-0,15	-0,21*
13	0,76	0,63	1,01	1,00	-0,25*	-0,38*
15	1,01	1,05	0,89	0,83	0,12	0,22*
16	1,01	1,00	1,00	1,02	0,01	-0,01

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Таким образом, выявлены случаи клинически значимых различий между воспроизведенными препаратами и рефератным препаратом у мужчин и женщин, что свидетельствует о возможности наличия различий в рецептуре и/или технологии производства воспроизведенных препаратов. В то же время для препаратов симвастатина различия T/R C_{max} и T/R AUC_{0-t} у мужчин и женщин статистически не значимы.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для исследований воспроизведённых препаратов симвастатина и его активного метаболита при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению

общей исходной выборки. Как видно из таблицы 52, в результате проведенных расчетов, для симвастатина в 3 из 5 исследований у мужчин и в 2 из 5 исследований у женщин получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 52.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата симвастатина у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
6	47	0,726*	0,9646	1,015	1,350*	0,609*	0,825	0,791*	1,002
7	24	0,979	1,3240*	1,097	1,363	0,924	1,166	0,980	1,224
11	36	0,774*	0,9817	0,793*	0,937	0,843	1,101	1,030	1,242
16	18	0,982	1,0439	1,015	1,067	0,983	1,063	0,991	1,103
19	63	0,867	1,0687	0,917	1,106	0,974	1,237	1,107	1,384*

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, L – нижняя граница 90% доверительного интервала, U – верхняя граница 90% доверительного интервала, * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 60% случаев, у женщин в 40%. Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ симвастатина, выполнили, используя критерий точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 53). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($Fp=0,603$; $p>0,05$).

Таблица 53.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований симвастатина.

	Биоэквивалентные n=5	Не биоэквивалентные n=5
Мужской пол n=5	2	3
Женский пол n=5	3	2

Примечание: n – количество наблюдений.

Для метаболита симвастатина получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 % (см. таблицу 54).

Таблица 54.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов метаболита симвастатина у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
3	18	0,985	0,9853	0,862	0,862	0,981	1,120	0,968	1,061
4	18	0,980	1,1633	0,974	1,073	0,875	1,073	0,875	0,990
5	18	0,977	1,1548	0,964	1,126	0,951	1,031	0,956	1,042
6	47	0,944	1,1236	1,018	1,179	0,870	1,090	0,914	1,057
7	24	0,790*	1,1496	0,820	1,110	0,914	1,125	0,825	0,979

11	36	0,900	1,0861	0,905	1,076	0,939	1,146	0,939	1,096
12	18	0,782*	0,9565	0,709*	0,858	0,939	1,102	0,840	1,165
13	18	0,726*	0,8058	0,530*	0,738*	0,932	1,103	0,904	1,110
15	18	0,937	1,0931	0,932	1,193	0,776*	1,016	0,756*	0,911
16	18	0,983	1,0460	0,986	1,022	0,973	1,026	0,994	1,041

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, L – нижняя граница 90% доверительного интервала, U – верхняя граница 90% доверительного интервала, * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 4 исследованиях (30%), у женщин в 1 исследовании (10%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ метаболита симвастатина, выполнили, используя критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 55). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($Fp=0,334$; $p>0,05$).

Таблица 55.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований метаболита симвастатина.

	Биоэквивалентные n=16	Не биоэквивалентные n=4
Мужской пол n=10	7	3
Женский пол n=10	9	1

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты симвастатина могут быть включены в Перечень высоковариабельных лекарственных средств (Приложение №3), что требует применения подхода с масштабированием границ БЭ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ симвастатина следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

3.4.1.2. Оценка внутрииндивидуальной вариабельности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Каптоприл

Каптоприл – селективный конкурентный ингибитор АПФ первого поколения. Его активность обусловлена исходным соединением. При приеме внутрь быстро всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация достигается в течение 30-90 минут, период полувыведения составляет 2-3 часа, метаболиты не обладают активностью²¹.

Проведенный анализ 10 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных

²¹ Капотен®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001417667/%D0%9F_N013055_01-040419\[2019\]_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001417667/%D0%9F_N013055_01-040419[2019]_1.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения в большинстве исследований был референтный препарат Капотен®, изучались различные дозы от 25 до 50 мг. Период отмывки составил 7 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 12 до 18 добровольцев (Приложение №1).

Во всех исследованиях в крови определяли в качестве аналита – каптоприл. В качестве биоаналитического метода определения аналитов в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО варьировал в диапазоне 5 – 30 нг/мл (Приложение №1).

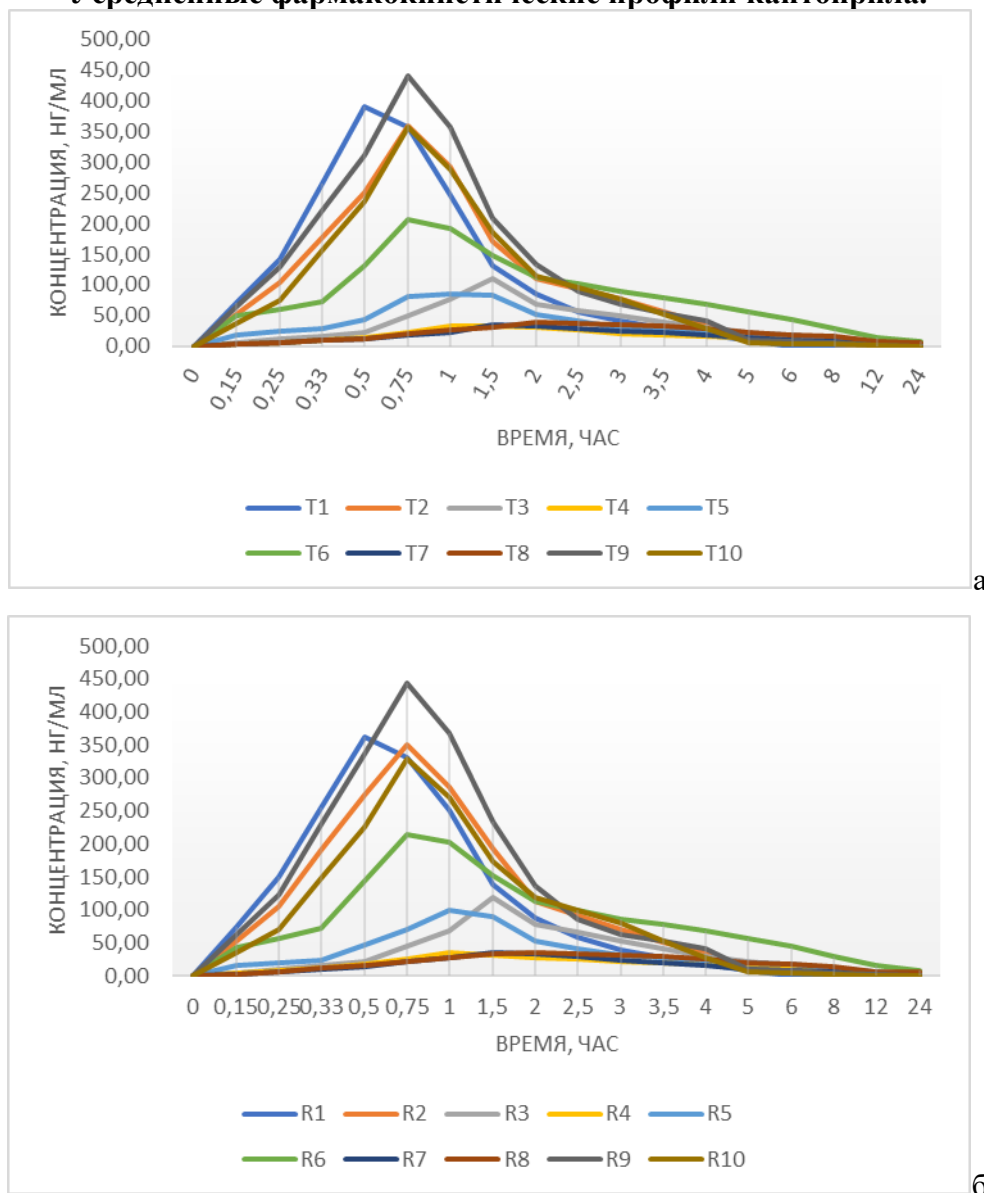
В результате анализа значений концентраций каптоприла были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 56 представлены усредненные ФК параметры. На рисунке 25 представлены усредненные ФК профили.

Таблица 56.

Усредненные фармакокинетические параметры каптоприла.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	433,42	413,00	490,34	486,78	0,65	0,63
2	380,44	378,67	546,91	556,73	0,83	0,79
3	137,17	145,89	273,01	284,56	1,42	1,50
4	38,94	42,97	174,69	175,02	1,28	1,31
5	131,08	131,33	256,83	271,70	1,06	1,00
6	217,78	223,83	637,34	651,19	0,82	0,81
7	39,17	40,56	139,18	136,94	1,69	1,69
8	44,11	43,17	366,42	352,94	1,72	1,64
9	465,72	477,67	638,48	658,88	0,83	0,82
10	370,83	345,28	542,32	497,84	0,81	0,79
Mean	225,87	224,24	406,55	407,26	1,11	1,10
SD	171,68	167,50	188,36	189,47	0,39	0,40

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Усредненные фармакокинетические профили каптоприла.

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T2-T18 и R2-R18 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} каптоприла находится в диапазоне 0,5-1,5 часов после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 40-400 нг/мл в зависимости от чувствительности аналитического метода и дозировки (25-50 мг) (см. таблицу 56). В исследованиях с наибольшей чувствительностью аналитического метода средние C_{max} были на уровне 40 нг/мл.

Аналитическую методику определения каптоприла следует планировать с учетом НПКО около 2 нг/мл для дозировки 25 мг и 8-20 нг/мл для дозировки 50 мг. В проанализированных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 5 – 30 нг/мл, таким образом, правило 5% от C_{max} не было соблюдено в ряде исследований.

Период полувыведения каптоприла, по данным референтного препарата, составляет 2-3

часов, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность 24 часа. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 0,5-1,5 часа. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней (общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях БЭ).

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности каптоприла представлены в таблице 57. Показано, что ни в одном из исследований каптоприла не была обнаружена высокая вариабельность C_{max} и AUC_{0-t} .

Таблица 57.

Внутрииндивидуальная вариабельность каптоприла.

№	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	8,57	14,17
2	12,11	13,88
3	20,98	21,62
4	9,45	11,85
5	14,23	14,02
6	10,70	9,73
7	15,06	17,70
8	10,67	10,87
9	15,76	9,89
10	8,57	14,17
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	13 (14)	14 (15)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

Результаты оценки взвешенного среднего значения CV_{intra} («пулированного» значения CV_{intra}) 10 исследований каптоприла показали, что значение для C_{max} составило 13% (верхняя граница доверительного интервала 14%), для AUC_{0-t} составило 14% (верхняя граница доверительного интервала 15%).

Таким образом, каптоприл не является высоко вариабельным. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение внутрииндивидуальной вариабельности 13-15%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности каптоприла для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 58). Всего в исследованиях каптоприла в статический анализ были включены данные от 150 субъектов, из которых 76 было мужского пола и соответственно 92 женского. Значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности более 30% не были выявлены ни у мужчин, ни у женщин (см. таблицу 58).

Таблица 58.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности каптоприла у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	6	6	18,77	9,05	10,24	9,30	0,55	1,03
2	14	4	13,17	13,10	13,27	4,79	1,01	0,37
3	7	11	23,16	20,01	19,20	21,86	0,83	1,09
4	4	14	6,45	4,22	11,68	10,45	1,81	2,48
5	6	6	5,45	16,52	16,82	14,96	3,08	0,91
6	8	10	12,47	13,33	6,79	9,78	0,54	0,73
7	4	14	17,17	16,32	14,59	14,54	0,85	0,89
8	12	6	4,00	2,20	12,33	9,45	3,08	4,29
9	11	7	11,19	9,49	11,88	14,08	1,06	1,48
10	6	6	8,74	11,84	12,29	18,34	1,41	1,55
СРЗНАЧ			12,06	11,61	12,91	12,76	1,42*	1,48*
СРГЕОМ			10,54	9,89	12,48	11,81		
МАКС			18,77	9,05	10,24	9,30		
МИН			4,00	2,20	6,79	4,79		
СО			6,22	5,54	3,43	4,99		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Таким образом, изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров не проводили.

Средние значения вариабельности C_{max} были выше у женщин ($12,91 \pm 3,43$ и $12,06 \pm 6,22$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,42, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,380$; $p=0,709$).

В отношении параметра AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция, средние значения у женщин и мужчин - $12,76 \pm 4,99$ и $11,61 \pm 5,54$, соответственно. Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,48. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,486$; $p=0,633$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК каптоприла у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Таблица 59 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. Обнаружили 5 случаев (2 - для C_{max} и 3 - для AUC_{0-t}) значимой взаимосвязи «пол – готовая ЛФ» в 4 из 10 исследований (40%) для AUC_{0-t} и для C_{max} . Частота выявления взаимосвязи «пол – готовая ЛФ» в исследованиях БЭ каптоприла согласуется с данными литературы.

Таблица 59.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1	1,01	1,01	1,09	1,01	-0,08	0,01
2	1,04	1,01	0,87	0,89	0,17	0,12
3	0,70	0,70	1,12	1,13	-0,41*	-0,42*
4	0,81	0,99	0,96	1,00	-0,15	-0,01
5	0,91	0,92	1,14	0,98	-0,23*	-0,07
6	0,92	0,97	1,00	0,98	-0,08	-0,01
7	0,79	0,93	1,03	1,05	-0,24*	-0,12
8	0,91	1,04	1,05	1,02	-0,14	0,02
9	0,96	0,97	0,95	0,95	0,01	0,02
10	1,10	1,19	1,06	0,96	0,04	0,23*

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров у мужчин и женщин выявил наличие статистически значимых различий для C_{max} ($t = -2,396$; $p = 0,028$) и не выявил статистически значимых различий для AUC_{0-t} ($t = -0,551$; $p = 0,588$). Отношение геометрических средних T/R для C_{max} было выше у женщин, что может быть обусловлено наличием в составе воспроизведенных препаратов вспомогательных веществ, которые привели к установленным различиям между лекарственными формами воспроизведенных и референтных препаратов.

Однако, сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} каптоприла у мужчин и женщин показал, что только в 2 из 10 исследований (20%), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам C_{max} и/или AUC_{0-t} (у мужчин средние значения были выше) см. таблицы 60, 61. В случае нормального распределения значений использовали t критерий Стьюдента, в случае отсутствия нормального распределения значений использовали U критерий Манна-Уитни.

Таблица 60.

Гендерные различия фармакокинетики каптоприла (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№1	LnC _{max}	мужской	12	6,1303	0,1769	0,05107	2,344	22	0,029
		женский	12	5,9016	0,28798	0,08313			
	LnAUC _{0-t}	мужчины	12	6,2611	0,14038	0,04052	2,347	22	0,028
		женщины	12	6,083	0,22226	0,06416			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Таблица 61.

Гендерные различия фармакокинетики каптоприла (распределение отличается от нормального).

		Пол	Количество	Средний ранг	Сумма рангов	U критерий	Z	значимость (двухсторонняя)
№8	LnAUC _{0-t}	мужчины	8	26,13	209	51	-2,321	0,19
		женщины	28	16,32	457			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 10 исследований воспроизведённых препаратов каптоприла при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 62, в результате проведенных расчетов, в 4 из 10 исследований у мужчин и в 3 из 10 у женщин, получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 62.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов каптоприла у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	12	0,88	1,16	0,95	1,09	1,01	1,18	0,94	1,08
2	18	0,96	1,12	0,93	1,09	0,81	0,94	0,87	0,92
3	18	0,62*	0,80	0,63*	0,79*	1,00	1,25*	0,99	1,28*
4	18	0,78*	0,84	0,96	1,01	0,90	1,03	0,94	1,06
5	12	0,88	0,95	0,81	1,04	1,01	1,29*	0,88	1,10
6	18	0,86	0,99	0,89	1,04	0,96	1,04	0,92	1,03
7	18	0,71*	0,87	0,84	1,02	0,94	1,12	0,96	1,14
8	18	0,89	0,94	1,03	1,06	0,98	1,13	0,97	1,08
9	18	0,90	1,03	0,91	1,02	0,89	1,02	0,88	1,03
10	18	1,04	1,15	1,11	1,27*	0,99	1,14	0,86	1,07

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 4 исследованиях (40 %), у женщин в 2 исследованиях (20%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ каптоприла, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 63). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p = 0,384$; $p > 0,05$).

Таблица 63.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований каптоприла.

	Биоэквивалентные n=14	Не биоэквивалентные n=6
Мужской пол n=10	6	4
Женский пол n=10	8	2

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты каптоприла не являются высоковариабельными, при планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Лизиноприл

Лизиноприл – ингибитор АПФ третьего поколения, не является пролекарством. Время достижения максимальной концентрации в среднем составляет 7 часов. Лизиноприл не подвергается метаболизму. Период полувыведения при многократном приеме составляет 12,6 часов²².

Проведенный анализ 22 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн с приёмом исследуемых препаратов натошак. Препаратом сравнения в большинстве исследований был референтный препарат Ирумед®, изучались дозировки 10 и 20 мг. Период отмывки в большинстве исследований составил 7-14 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 18 до 36 добровольцев (Приложение №1).

Во всех исследованиях в крови определяли в качестве аналита – лизиноприл. В качестве биоаналитического метода определения аналитов в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО варьировал в диапазоне 0,1 – 10 нг/мл

²² Диротон®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001426312/%D0%9F_N011426_01-311018\[2018\]_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001426312/%D0%9F_N011426_01-311018[2018]_1.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

(Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций лизиноприла были рассчитаны ФК параметры $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $t_{\max}$. (см. таблицу 64 и рисунок 26).

Таблица 64.

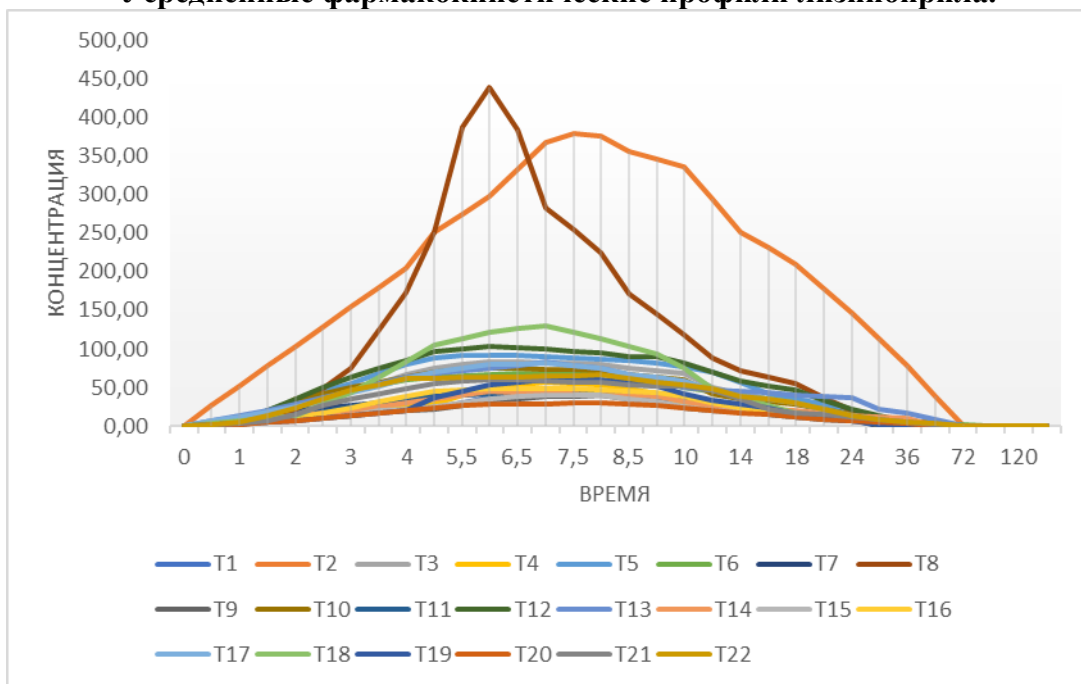
Усредненные фармакокинетические параметры лизиноприла.

№	$C_{\max}$ Т, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} Т, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ Т, ч	$t_{\max}$ R, ч
1	46,34	46,53	590,37	585,51	7,56	7,67
2	403,11*	408,07*	7176,39*	7446,53*	7,25	7,28
3	87,43	93,87	1274,75	1338,58	6,75	6,83
4	59,87	61,45	665,67	701,40	7,22	7,17
5	105,33	106,99	1446,19	1487,30	6,58	6,10
6	75,74	75,26	1234,39	1151,30	8,16	7,08
7	47,11	42,28	583,47	517,90	6,10	6,00
8	466,28*	484,00*	2881,99*	3032,67*	5,91	6,04
9	41,75	43,49	507,43	516,33	7,50	7,67
10	79,06	77,11	990,56	983,67	6,00	6,44
11	47,77	52,64	713,33	751,69	6,40	6,30
12	108,53	116,99	1624,39	1789,43	6,41	6,23
13	94,70	91,78	1563,26	1594,80	7,00	6,80
14	46,57	43,79	809,08	767,75	6,50	6,17
15	45,60	44,11	518,73	553,15	7,17	7,72
16	51,36	48,20	804,39	770,07	7,00	7,00
17	82,96	76,71	1148,90	1126,55	6,60	6,80
18	139,13	140,38	1201,13	1219,71	6,70	6,70
19	64,59	70,14	649,98	661,65	7,80	7,80
20	31,95	32,06	508,03	482,07	7,00	6,83
21	62,30	63,97	959,73	969,16	6,21	6,21
22	70,40	75,93	1151,69	1240,34	6,00	6,61
СРЗНА ч**	69,42	70,18	947,27	960,42	6,81	6,79
СО**	27,35	28,50	363,98	392,17	0,62	0,58

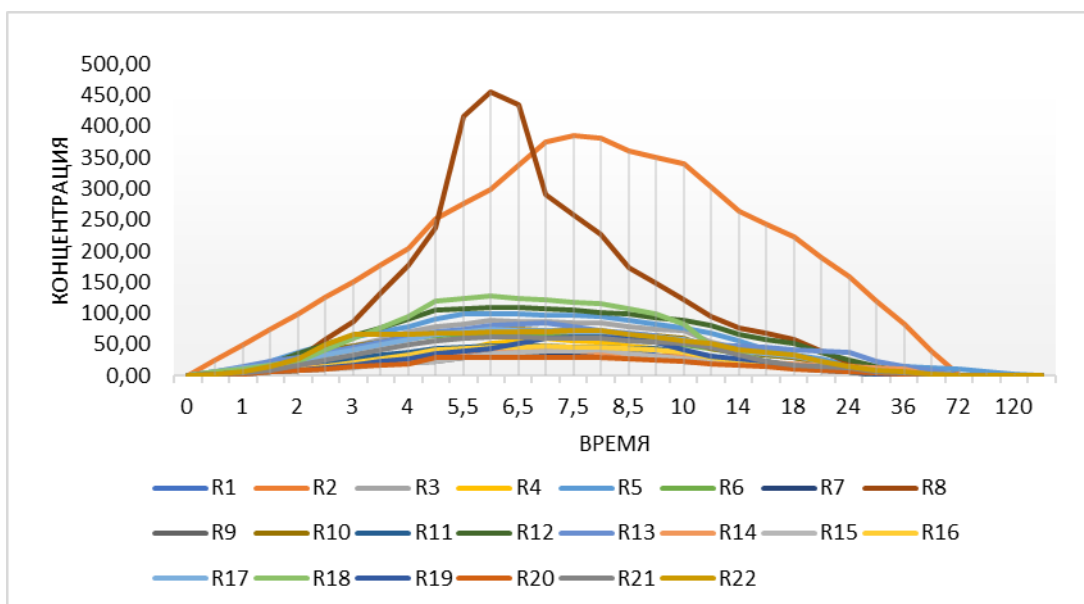
Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; Т – исследуемый препарат; R – референтный препарат; СРЗНАЧ – среднее арифметическое; СО – стандартное отклонение; * - крайне высокие значения (низкая чувствительность аналитического метода); ** - расчеты проведены без учета данных исследований 2 и 8.

Рисунок 26.

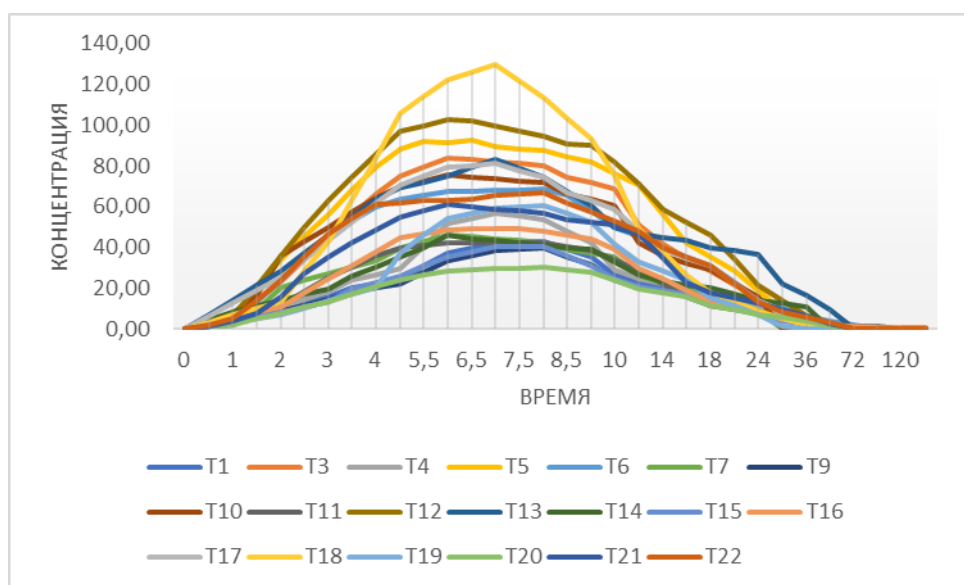
Усредненные фармакокинетические профили лизиноприла.



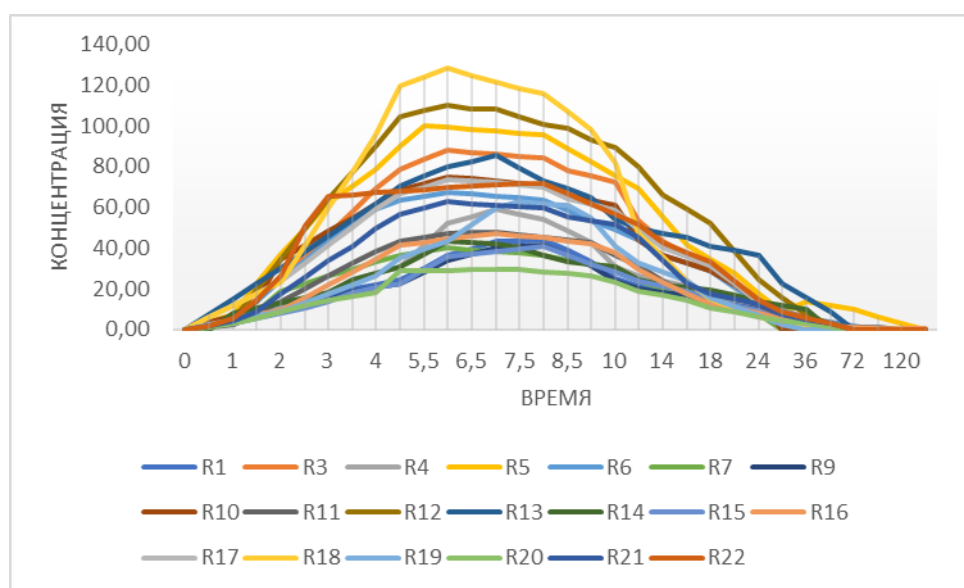
a



b



6



2

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; в) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов без учета «выбросов»; г) фармакокинетические профили препаратов сравнения без учета «выбросов»; T1-T22 и R1-R22 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} лизиноприла находится в диапазоне 6-7,5 часов после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 50-100 нг/мл в зависимости от чувствительности аналитического метода и дозировки (10-20 мг) (см. Приложение №1). В исследованиях с наибольшей чувствительностью аналитического метода средние C_{max} были на уровне 50 нг/мл.

Аналитическую методику определения лизиноприла следует планировать с учетом НПКО менее 2,5-5 нг/мл в зависимости от дозировки. В проанализированных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 0,1 – 10 нг/мл, таким образом правило 5% от C_{max} не было соблюдено в ряде исследований.

Период полувыведения лизиноприла, по данным референтного препарата, составляет 12,6 часов, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с

немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность 72 часа. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 6-7,5 часа. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней.

В таблице 65 приведены данные оценки внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} 22 исследований БЭ лизиноприла. Показано, что только в 1 случае была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC_{0-t} .

Таблица 65.

Внутрииндивидуальная вариабельность лизиноприла.

№	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	14,92	11,89
2	15,11	10,40
3	19,39	20,40
4	15,44	13,32
5	28,21	27,32
6	22,81	25,65
7	25,93	18,83
8	12,42	9,38
9	13,97	13,38
10	13,13	13,41
11	19,47	22,16
12	20,72	21,30
13	12,03	15,20
14	6,47	14,05
15	15,38	14,26
16	17,54	18,66
17	21,41	20,57
18	18,67	15,90
19	22,29	14,86
20	25,07	22,67
21	22,61	19,25
22	28,37	30,67*
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	19,80 (20,40)	19,18 (19,77)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; * - значения, превышающие 30%.

На основании полученных данных можно сделать вывод об отсутствии высокой внутрииндивидуальной вариабельности лизиноприла. Результаты «пулирования» данных 22 исследований лизиноприла показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 19,18% (верхняя граница доверительного интервала 19,77%) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 19,80% (верхняя граница доверительного интервала 20,40%), что говорит о том, что для расчета размера выборки в исследовании БЭ, следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной

вариабельности 20%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности лизиноприла для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 66). Всего в исследованиях 22 в статический анализ были включены данные от 481 субъекта, из которых 288 было мужского пола и соответственно 193 женского.

Таким образом, в исследованиях лизиноприла участвовало 60% субъектов мужского пола и 40% женского пола. В 7 исследованиях лизиноприла участвовали только субъекты одного пола, поэтому в дальнейший анализ эти данные не вошли. В 15 оставшихся исследованиях, участвовали 136 мужчин и 152 женщины. В этих исследованиях были получены значения CV_{intra} ФК параметров более 30% у мужчин в 1 исследовании и в 1 исследовании у женщин.

Таблица 66.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности лизиноприла у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %		
1	7	11	10,34	11,65	11,91	14,99	1,15	1,29
2	6	12	16,96	18,23	5,65	12,60	0,33	0,69
4	6	12	14,22	12,78	11,70	13,94	0,82	1,09
6	12	12	25,34	18,81	25,37	24,98	1,00	1,33
7	8	10	16,02	29,78	19,09	21,30	1,19	0,72
8	14	10	11,06	14,22	6,63	9,53	0,60	0,67
9	5	13	16,53	10,97	12,98	15,07	0,79	1,37
10	8	10	15,35	17,05	12,52	10,62	0,82	0,62
14	9	9	14,99	8,23	13,04	4,01	0,87	0,49
15	6	12	14,09	9,45	14,81	18,34	1,05	1,94
17	14	4	18,82	17,89	24,98	22,41	1,33	1,25
19	10	8	14,68	29,81	16,68	11,11	1,14	0,37
20	13	5	22,98	23,29	12,83	28,32	0,56	1,22
21	5	19	25,36	35,71*	18,12	19,05	0,71	0,53
22	13	5	29,00	27,13	43,59*	39,77*	1,50	1,47
СРЗНАЧ			17,71	19,00	16,66	17,73	0,92**	1,00
СРГЕОМ			16,97	17,32	14,73	15,66		
МАКС			29,00	35,71	43,59	39,77		
МИН			10,34	8,23	5,65	4,01		
СО			5,50	8,41	9,29	8,83		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

В связи с невысокой частотой выявления значений CV_{intra} , превышающих 30%, изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением частоты высокой внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров не проводили.

Средние значения вариабельности C_{max} в исследованиях лизиноприла были выше у

мужчин ($17,71 \pm 5,50$ и $16,66 \pm 9,29$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 0,92, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($U=88.000$; $p=0,325$).

В отношении параметра AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция для средних значений ($19,00 \pm 8,41$ и $17,73 \pm 8,83$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,00. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=0,401$; $p=0,708$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК лизинопила у мужчин незначительно выше, чем у женщин, однако, различия статистически не значимы.

Таблица 67 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. Значения, превышающие разницу 20% (0,2) сигнализируют о наличии взаимосвязи «пол-лекарственная форма». Выявлено 6 случаев наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» в 4 исследованиях из 15 (27%).

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($U=109,000$; $p=0,902$) и для AUC_{0-t} ($U=110,000$; $p=0,935$).

Таблица 67.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препаратов лизинопила у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1	1,11	1,12	0,94	0,95	0,16	0,17
2	0,92	0,85	1,03	1,03	-0,11	-0,18
4	1,07	0,99	0,95	0,94	0,12	0,05
6	0,96	1,01	1,10	1,16	-0,15	-0,16
7	1,23	1,33	1,06	1,09	0,17	0,24*
8	0,97	0,97	0,97	0,93	0,00	0,04
9	0,94	0,96	0,98	1,00	-0,04	-0,04
10	0,96	0,95	1,06	1,02	-0,10	-0,07
14	1,22	1,09	0,94	1,02	0,28*	0,07
15	1,10	0,97	0,99	0,95	0,12	0,03
17	1,17	1,23	0,87	0,76	0,30*	0,47*
19	0,91	0,96	0,96	1,02	-0,04	-0,06
20	0,90	0,95	1,14	1,32	-0,24*	-0,37*
21	0,92	0,89	0,98	1,01	-0,06	-0,12

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
22	0,90	0,96	0,96	0,90	-0,06	0,06

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разницы значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} лизиноприла у мужчин и женщин показал, что в 3 из 15 исследований (13%), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам C_{max} и/ или AUC_{0-t} (у женщин средние значения были выше) (см. таблицу 68).

Таблица 68.

Гендерные различия фармакокинетики лизиноприла (норм. распр.).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	Т критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№10	LnC_{max}	мужской	16	4,232	0,197	0,049	-2,496	34	0,018
		женский	20	4,412	0,228	0,051			
	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	16	6,777	0,225	0,056	-2,146	34	0,039
		женщины	20	6,941	0,229	0,051			
№19	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	20	6,383	0,293	0,065	-2,115	34	0,042
		женщины	16	6,551	0,136	0,034			
№22	LnC_{max}	мужчины	26	4,034	0,533	0,104	-2,358	34	0,024
		женщины	10	4,468	0,367	0,116			
	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	26	6,807	0,513	0,100	-2,967	34	0,005
		женщины	10	7,330	0,338	0,107			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 15 исследований воспроизведённых препаратов лизиноприла при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 69, в результате проведенных расчетов, в 7 из 15 исследований у мужчин и в 4 из 15 у женщин получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 69.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов лизиноприла у мужчин и женщин.

	N	C_{max} М		AUC_{0-t} М		C_{max} Ж		AUC_{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	18	1,04	1,17	1,04	1,20	0,88	1,01	0,87	1,03
2	18	0,83	1,01	0,77*	0,95	0,99	1,06	0,96	1,11
4	18	0,98	1,16	0,92	1,07	0,89	1,02	0,86	1,02

		C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
	N	L	U	L	U	L	U	L	U
6	24	0,85	1,08	0,92	1,11	0,97	1,25	1,03	1,32*
7	18	1,12	1,35*	1,12	1,58*	0,95	1,18	0,97	1,23
8	24	0,92	1,02	0,90	1,04	0,94	1,00	0,89	0,98
9	18	0,85	1,03	0,90	1,02	0,91	1,05	0,91	1,09
10	18	0,88	1,05	0,86	1,05	0,98	1,13	0,96	1,09
14	18	1,12	1,33*	1,04	1,14	0,87	1,01	0,99	1,04
15	18	1,02	1,20	0,92	1,03	0,91	1,08	0,85	1,05
17	18	1,05	1,31*	1,11	1,37*	0,75*	1,00	0,67*	0,86
19	18	0,84	0,99	0,81	1,13	0,87	1,05	0,96	1,09
20	18	0,79*	1,03	0,83	1,08	1,06	1,23	1,12	1,55*
21	24	0,82	1,04	0,75*	1,06	0,90	1,07	0,92	1,11
22	18	0,76*	1,06	0,82	1,12	0,75*	1,22	0,72*	1,12

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 7 исследованиях (47%), у женщин в 4 исследованиях (27%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ лизиноприла, выполнили, используя критерий χ^2 с поправкой Йейтса для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 70). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($\chi^2=0,574$; $p>0,449$).

Таблица 70.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований лизиноприла.

	Биоэквивалентные n=29	Не биоэквивалентные n=11
Мужской пол n=15	8	7
Женский пол n=15	11	4

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты лизиноприла не являются высоковариабельными, при планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Периндоприл

Периндоприл – является пролекарством, активный метаболит периндоприлат. Максимальная концентрация периндоприла в крови достигается через 1 час, периндоприлата

через 3-4 часа; период полувыведения периндоприла 1 час, периндоприлата 3-5 часов²³.

Проведенный анализ 19 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения в большинстве исследований был референтный препарат Престариум® или Престариум А®, изучались различные дозы от 4 до 8 мг. Период отмывки составил от 7 до 31 дня, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 18 до 36 добровольцев (Приложение №1).

В крови определяли в качестве аналита – периндоприл и его метаболит периндоприлат. В качестве биоаналитического метода определения аналитов в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО периндоприла и периндоприлата варьировал в диапазоне 0,05 – 3 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций периндоприла и периндоприлата были рассчитаны фармакокинетические параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} (см. таблицы 71 и 72). На рисунках 27 и 28 представлены усредненные ФК профили периндоприла и периндоприлата.

Таблица 71.

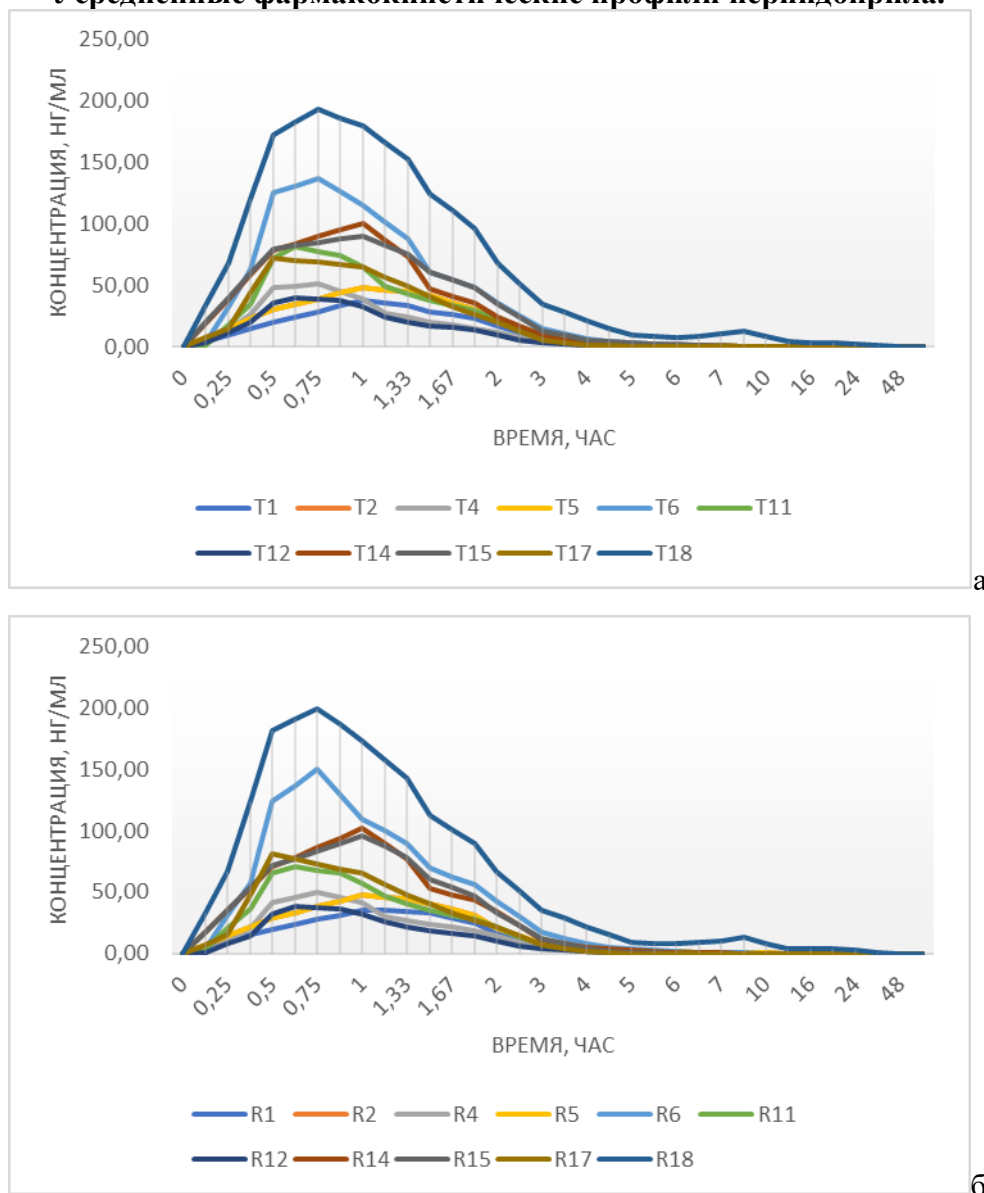
Усредненные фармакокинетические параметры периндоприла.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	42,66	42,01	75,97	76,08	1,25	1,28
2	53,04	52,79	94,96	95,06	1,25	1,25
3	35,42	35,80	42,11	41,28	0,76	0,65
4	56,63	55,88	65,23	69,98	0,64	0,78
5	53,78	52,79	97,26	95,06	1,36	1,25
6	168,22	157,75	213,25	200,60	0,72	0,69
9	166,00	158,00	256,00	251,00	0,75	0,82
10	86,78	86,74	96,43	97,42	0,64	0,71
11	94,01	86,34	112,42	106,17	0,71	0,77
12	46,43	45,74	54,57	54,05	0,68	0,82
14	112,96	108,89	143,21	156,44	0,83	0,92
15	106,48	111,66	164,17	153,78	0,92	0,94
17	82,00	88,50	99,84	104,57	0,88	0,86
18	223,21	229,81	458,48	450,22	0,75	0,72
Mean	94,83	93,76	140,99	139,41	0,87	0,89
SD	56,24	55,85	109,38	106,36	0,24	0,22

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

²³ Престариум®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001429847/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-000257_08-250319\[2019\]_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001429847/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-000257_08-250319[2019]_1.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

Усредненные фармакокинетические профили периндоприла.



Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; в) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов без учета «выбросов»; г) фармакокинетические профили препаратов сравнения без учета «выбросов»; T1-T18 и R1-R18 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} периндоприла находится в диапазоне 0,75-1,25 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 50-150 нг/мл в зависимости от чувствительности аналитического метода. В исследованиях с наибольшей чувствительностью аналитического метода средние C_{max} были на уровне 50 нг/мл.

Аналитическую методику определения периндоприла следует планировать с учетом НПКО менее 2,5 нг/мл. В проанализированных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 0,05 – 3 нг/мл, таким образом, правило НПКО – менее 5% от C_{max} было соблюдено.

Период полувыведения периндоприла, по данным референтного препарата, составляет 1 час, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным

высвобождением следует учитывать общую длительность 24 часа. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 0,75-1,25 часа. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней.

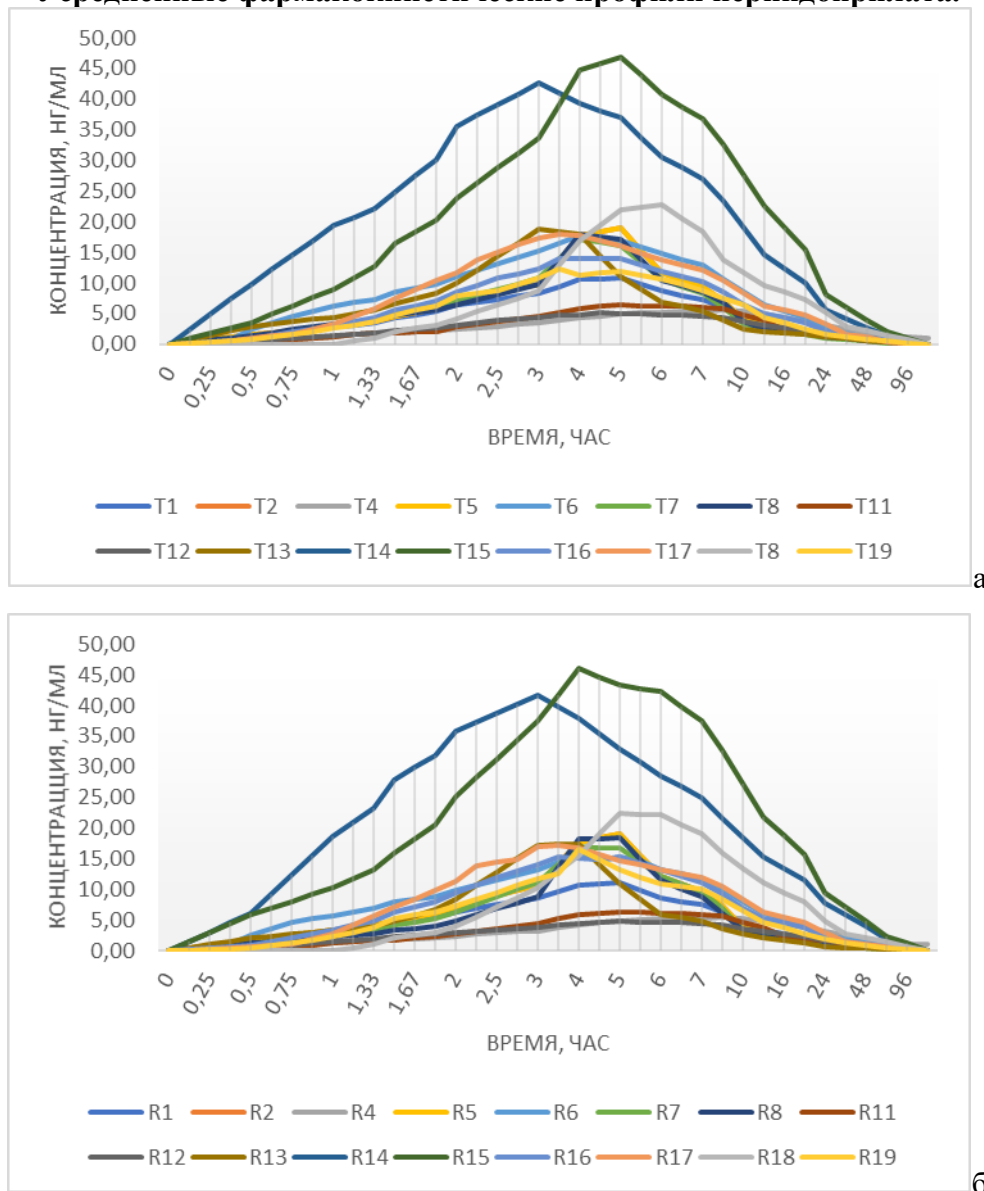
Таблица 72.

Усредненные фармакокинетические параметры периндоприлата.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	11,68	11,80	105,06	107,22	4,50	4,72
2	20,74	20,78	128,03	130,07	4,56	4,61
3	4,52	4,38	122,25	121,00	5,47	5,36
4	6,18	6,01	254,96	247,68	9,23	8,63
5	20,74	20,78	128,03	130,07	4,56	4,61
6	18,49	16,23	248,44	239,36	4,57	4,55
7	19,16	20,01	115,04	119,99	4,22	4,33
8	19,95	20,19	116,68	113,93	4,44	4,56
9	29,90	29,80	283,00	277,00	4,55	4,86
10	12,03	12,53	262,60	262,88	4,55	4,58
11	6,97	6,71	115,49	113,34	5,78	5,72
12	5,59	5,27	123,86	121,73	5,75	6,07
13	20,75	19,05	108,33	98,63	3,44	3,56
14	51,53	47,38	417,17	430,95	3,61	3,67
15	54,31	53,35	521,33	552,18	4,61	4,33
16	15,86	16,80	202,13	218,93	4,46	4,40
17	20,70	19,64	238,53	231,55	3,75	3,80
18	25,48	24,68	330,99	339,84	5,42	5,46
19	16,27	19,17	170,54	182,35	4,60	4,69
Mean	20,04	19,71	210,13	212,56	4,85	4,87
SD	13,49	12,83	116,69	122,85	1,24	1,12

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Усредненные фармакокинетические профили периндоприлата.



Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; в) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов без учета «выбросов»; г) фармакокинетические профили препаратов сравнения без учета «выбросов»; T1-T19 и R1-R19 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} периндоприлата находится в диапазоне 3,5-5 часов после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 6-20 нг/мл (см. таблицу 72).

Аналитическую методику определения периндоприлата следует планировать с учетом НПКО менее 0,3-1 нг/мл. В проанализированных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 0,05 – 3 нг/мл, таким образом, правило НПКО - менее 5% от C_{max} не было соблюдено в ряде исследований.

Период полувыведения периндоприлата составляет 3-5 часов [197, 337], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным

высвобождением следует учитывать общую длительность 24 часа. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 3,5-5 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней.

В 19 проанализированных исследованиях периндоприла только в 1 исследовании была продемонстрирована высокая внутрииндивидуальная вариабельность по активному метаболиту для параметра C_{max} (см. таблицу 73).

Таблица 73.

Внутрииндивидуальная вариабельность периндоприла и периндоприлата.

№	периндоприл		периндоприлат	
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	7,18	10,89	13,21	13,25
2	10,12	11,38	12,64	13,85
3	11,76	21,10	10,85	28,55
4	10,60	16,92	17,35	18,70
5	13,78	11,34	12,64	13,85
6	11,50	21,50	10,47	11,88
7	НД	НД	13,14	13,68
8	НД	НД	18,03	5,44
9	8,80	19,59	6,68	9,64
10	8,73	21,39	9,21	15,78
11	12,22	23,20	12,22	23,20
12	9,93	18,08	9,93	18,08
13	НД	НД	22,66	5,64
14	20,36	12,93	20,36	12,93
15	19,70	13,71	25,92	14,09
16	НД	НД	9,59	18,95
17	19,25	25,20	19,25	25,20
18	10,51	20,52	15,17	13,81
19	НД	НД	13,89	33,84*
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	12,90 (13,34)	19,32 (19,98)	14,62 (15,00)	18,99 (19,57)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – 80% доверительный интервал; * – значения превышающие 30%.

Результаты «пулирования» данных 19 исследований показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ периндоприла составило 19% (верхняя граница доверительного интервала 20%), $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ – 13% (верхняя граница доверительного интервала 13,3%). Для периндоприлата соответствующие значения составили 19% (19,5) и 14% (15%). Таким образом, можно судить о том, что препараты периндоприла не демонстрируют высокую внутрииндивидуальную вариабельность. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 19-20%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности

периндоприла и его метаболита для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 74). Всего в исследованиях периндоприла в статический анализ были включены данные от 477 субъектов, из которых 307 было мужского пола и соответственно 170 женского. Значения CV_{intra} более 30% не были получены ни в группе мужчин ни в группе у женщин для периндоприла. Таким образом, анализ связи высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности с гендерными различиями не проводился.

Таблица 74.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин и женщин периндоприла.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	9	9	9,48	8,60	11,22	5,97	1,18	0,69
2	4	14	4,48	8,64	11,96	10,79	2,67	1,25
5	6	12	15,68	19,38	9,85	10,03	0,63	0,52
12	16	12	19,52	9,02	14,19	10,94	0,73	1,21
14	7	11	16,08	22,41	12,02	11,87	0,75	0,53
15	9	9	11,50	24,26	14,10	15,27	1,23	0,63
17	10	30	14,89	9,79	27,89	20,85	1,87	2,13
18	11	13	19,01	8,07	21,74	11,92	1,14	1,48
СРЗНАЧ			13,83	13,77	15,37	12,21	1,27*	1,06*
СРГЕОМ			12,71	12,40	14,47	11,56		
МАКС			19,52	24,26	27,89	20,85		
МИН			4,48	8,07	9,85	5,97		
СО			8,02	8,73	9,12	7,03		

*Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение; * - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.*

Средние значения вариабельности для C_{max} были выше у женщин ($15,37 \pm 9,12$ и $13,83 \pm 8,02$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,27. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($U=32$; $z=0$; $p=1,000$).

В отношении параметра AUC_{0-t} средние значения вариабельности у мужчин были выше ($13,77 \pm 8,73$ и $12,21 \pm 7,03$, соответственно). Однако отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,06. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($U=28$; $z=-0,42$; $p=0,721$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК периндоприла у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Данные по внутрииндивидуальной вариабельности метаболита периндоприлата у мужчин и женщин приведены в таблице 75. Выявлено, что высокая вариабельность CV_{intra} у мужчин наблюдалась в 1 исследовании, у женщин в 2 исследованиях.

Таблица 75.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин и женщин периндоприлата.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	9	9	13,30	10,86	13,72	14,20	1,03	1,31
2	4	14	13,86	4,14	12,94	13,41	0,93	3,24
5	6	12	18,46	15,99	12,88	11,45	0,70	0,72
8	8	10	5,45	12,42	5,17	16,33	0,95	1,31
12	16	12	19,52	9,02	14,19	10,94	0,73	1,21
13	14	4	4,34	21,17	11,88	34,16*	2,74	1,61
14	7	11	16,08	22,41	12,02	11,87	0,75	0,53
15	9	9	11,50	24,26	14,10	15,27	1,23	0,63
17	10	30	14,89	9,79	27,89	20,85	1,87	2,13
18	11	13	19,01	8,07	21,74	11,92	1,14	1,48
19	12	12	31,28*	16,30	38,47*	12,57	1,23	0,77
СРЗНАЧ			15,24	14,04	16,82	15,73	1,21*	1,36*
СРГЕОМ			13,43	12,53	14,87	14,81		
МАКС			31,28	24,26	38,47	34,16		
МИН			4,34	4,14	5,17	10,94		
СО			9,46	8,62	10,96	9,43		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Средние значения вариабельности для C_{max} были выше у женщин ($16,82 \pm 10,96$ и $15,24 \pm 9,46$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,21. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($U=58,000$; $t=-0,164$; $p=0,898$).

В отношении параметра AUC_{0-t} средние значения вариабельности у женщин были также выше, чем у мужчин ($15,73 \pm 9,43$ и $14,04 \pm 8,62$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,36. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($U=50,000$; $t=-0,689$; $p=0,519$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК периндоприлата у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Частота выявления высокой вариабельности параметров ФК периндоприлата оказалась

низкой – в 1 исследовании у мужчин и в 1 у женщин. Анализ связи высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности с гендерными различиями не проводился.

Таблица 76 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ. Критерий наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (различия $\pm 20\%$) не выявлен в рассмотренных исследования для периндоприла. Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров периндоприла у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($U=23,000$; $z=-0,954$; $p=0,382$) и для AUC_{0-t} ($t=0,166$; $p=0,871$).

Таблица 76.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин для периндоприла.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1	0,98	1,00	1,04	1,02	-0,06	-0,02
2	0,95	1,02	1,00	1,00	-0,05	0,02
5	0,98	1,06	1,03	1,03	-0,04	0,03
12	0,92	0,97	1,10	1,05	-0,18	-0,09
14	0,98	0,87	1,06	1,03	-0,07	-0,15
15	1,03	1,13	0,87	1,00	0,16	0,13
17	0,96	1,07	0,93	0,93	0,03	0,14
18	0,98	1,01	0,95	1,03	0,03	-0,02

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R).

Таблица 77 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ. Критерий наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (различия $\pm 20\%$) не выявлен в рассмотренных исследования для периндоприлата. Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров периндоприлата у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=-0,770$; $p=0,450$) и для AUC_{0-t} ($t=1,226$; $p=0,235$).

Таблица 77.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин для периндоприлата.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1	1,01	0,99	0,94	0,95	0,07	0,03
2	0,92	1,07	1,02	0,97	-0,10	0,11
5	1,00	1,02	1,00	0,97	0,00	0,05
8	0,99	1,00	1,01	1,01	-0,03	-0,01
12	0,92	0,97	1,10	1,05	-0,18	-0,09
13	1,09	1,13	1,09	0,94	0,00	0,19
14	0,98	0,87	1,06	1,03	-0,07	-0,15
15	1,03	1,13	0,87	1,00	0,16	0,13

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
17	0,96	1,07	0,93	0,93	0,03	0,14
18	0,98	1,01	0,95	1,03	0,03	-0,02
19	0,83	0,94	0,99	0,96	-0,16	-0,02

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R).

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} периндоприла и периндоприлата у мужчин и женщин показал, что в 3 из 11 исследований с участием субъектов обоего пола (27%), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам C_{max} и/ или AUC_{0-t} (у женщин средние значения были выше в 1 исследовании, у мужчин в 2) (см. таблицу 78).

Таблица 78.

Гендерные различия фармакокинетики периндоприла и периндоприлата (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	Т критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№1	LnC_{max}	мужской	18	3,8059	0,34646	0,08166	2,139	34	0,04
		женский	18	3,5081	0,47824	0,11272			
№12	LnC_{max}	мужчины	32	10,4858	0,34287	0,06061	-5,405	54	<0,0001
		женщины	24	10,9275	0,23791	0,04856			
	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	32	10,6999	0,22493	0,03976	-5,577	54	<0,0001
		женщины	24	11,0646	0,26356	0,0538			
№14*	LnC_{max}	мужчины	14	3,9882	0,44607	0,11922	2,126	34	0,041
		женщины	22	3,594	0,59418	0,12668			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; * - данные по периндоприлату.

С помощью полученных в результате анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для периндоприла и периндоприлата при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 79, в результате проведенных расчетов во всех симуляциях получены доверительные интервалы для периндоприла укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 79.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин по периндоприлу.

	N	C_{max} М		AUC_{0-t} М		C_{max} Ж		AUC_{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	18	0,92	1,03	0,95	1,05	0,98	1,11	0,99	1,06
2	18	0,93	0,98	0,97	1,08	0,94	1,08	0,94	1,07

		C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
	N	L	U	L	U	L	U	L	U
5	18	0,90	1,08	0,94	1,18	0,97	1,09	0,97	1,09
12	28	0,84	1,01	0,93	1,01	1,03	1,18	1,00	1,11
14	18	0,90	1,08	0,94	1,18	0,97	1,09	0,97	1,09
17	40	0,91	1,02	1,03	1,11	0,84	1,03	0,86	1,00
18	24	0,89	1,08	0,97	1,05	0,85	1,06	0,97	1,09

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала.

Таблица 80.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин по периндоприлату.

		C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
	N	L	U	L	U	L	U	L	U
1	18	0,94	1,09	0,92	1,05	0,87	1,02	0,88	1,03
2	18	0,85	1,00	1,05	1,10	0,95	1,10	0,89	1,04
5	18	0,90	1,11	0,93	1,12	0,92	1,07	0,91	1,04
8	18	0,95	1,02	0,94	1,08	0,98	1,04	0,92	1,12
12	28	0,84	1,01	0,93	1,01	1,03	1,18	1,00	1,11
13	18	1,06	1,11	1,00	1,28*	1,02	1,17	0,78*	1,15
14	18	0,90	1,08	0,77*	1,00	0,98	1,13	0,96	1,10
15	18	0,96	1,10	0,98	1,30*	0,80	0,94	0,92	1,09
17	40	0,91	1,02	1,03	1,11	0,84	1,03	0,86	1,00
18	24	0,89	1,08	0,97	1,05	0,85	1,06	0,97	1,09
19	24	0,71*	0,96	0,86	1,01	0,82	1,19	0,90	1,02

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

В результате проведенных расчетов для периндоприлата в 4 исследованиях у мужчин и в 1 у женщин получены доверительные интервалы для периндоприлата, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 % (см. таблицу 80). В группе мужчин было выявлено 4 случая, в группе женщин 1 случай неэквивалентности.

Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ периндоприлата, выполнили, используя точный критерий Фишера (F) для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 81). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,31078$; $p>0,05$).

Таблица 81.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований по периндоприлату.

	Биоэквивалентные n=17	Не биоэквивалентные n=5
Мужской пол n=11	7	4
Женский пол n=11	10	1

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты периндоприла не являются высоковариабельными, при планировании и оценке результатов исследований БЭ периндоприла следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Рамиприл

Рамиприл – является пролекарством, активный метаболит рамиприлат. После приема внутрь максимальная концентрация рамиприла составляет 1 час, для рамиприлата 2-4 часа; период полувыведения рамиприла 5,1 часа, рамиприлата при многократном приеме составляет 13-17 часов²⁴.

Проведенный анализ 14 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Тритаце®²⁴, изучались различные дозы от 2,5 до 10 мг. Период отмывки составил от 14 до 28 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 18 до 49 добровольцев (Приложение №1).

В крови определяли в качестве аналита – рамиприл и его метаболит рамиприлат. В качестве биоаналитического метода определения аналитов в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО рамиприла и рамиприлата варьировал в диапазоне 0,1 – 2 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций рамиприла и рамиприлата были рассчитаны соответствующие ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблицах 82 и 83 представлены усредненные ФК параметры, на рисунках 29 и 30 представлены усредненные ФК профили рамиприла и рамиприлата.

²⁴ Тритаце®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001414380/%D0%9F_N016132_01-090419\[2019\]_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001414380/%D0%9F_N016132_01-090419[2019]_1.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

Таблица 82.

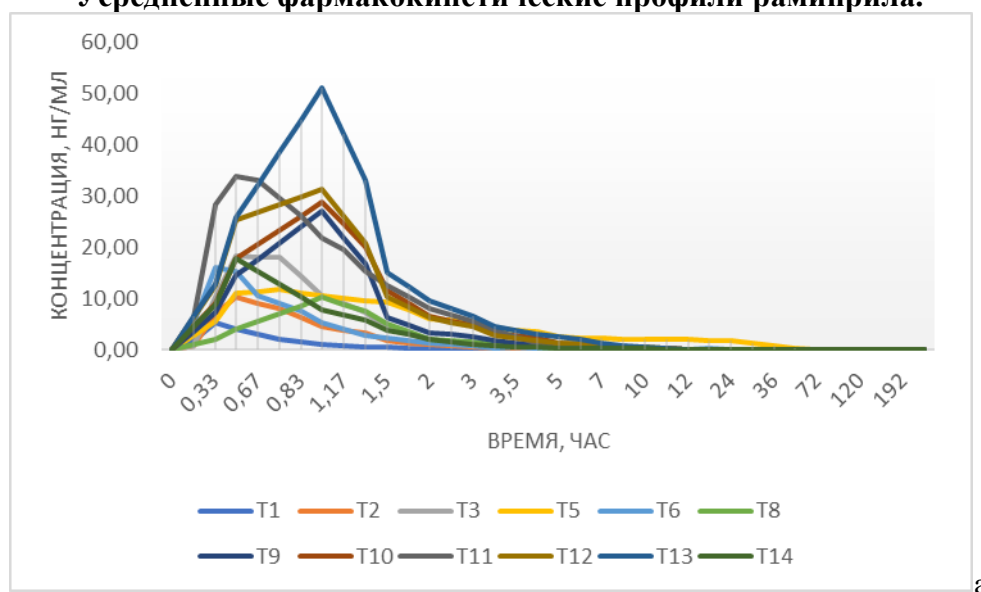
Усредненные фармакокинетические параметры рамиприрла.

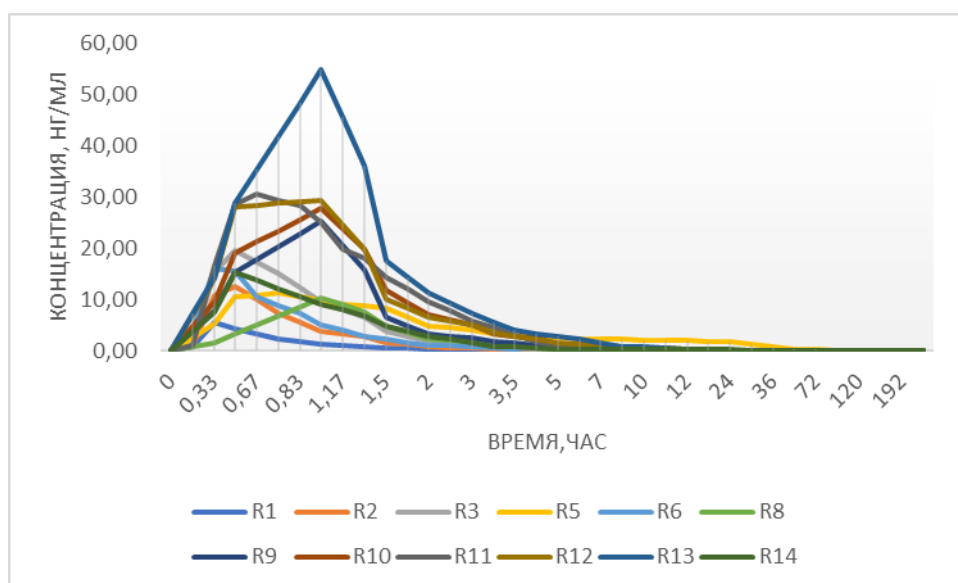
№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
1	5,42	5,80	3,39	3,44	0,36	0,36
2	12,49	13,90	9,67	9,77	0,58	0,45
3	25,32	24,03	19,72	18,71	0,69	0,54
5	16,23	15,06	65,98	62,56	1,03	0,97
6	20,19	18,97	14,89	14,07	0,42	0,43
8	10,87	11,01	14,13	14,93	1,14	1,17
9	28,56	27,80	31,70	31,42	0,92	0,89
10	31,44	28,94	43,45	44,06	0,89	0,94
11	41,42	38,33	46,00	45,92	0,53	0,68
12	38,71	37,83	47,49	50,15	0,86	0,83
13	51,17	54,92	66,32	75,02	1,00	1,00
14	18,76	18,91	25,69	27,40	0,58	0,73
Mean	25,05	24,62	32,37	33,12	0,75	0,75
SD	13,74	13,88	21,36	22,48	0,26	0,26

Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 29.

Усредненные фармакокинетические профили рамиприрла.





б

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T14 и R1-R14 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} рамиприла находится в диапазоне 0,5-1 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 11-39 нг/мл в зависимости от особенностей аналитического метода и дозировки (2,5-10 мг) (см. таблицу 82).

Аналитическую методику определения рамиприла следует планировать с учетом НПКО менее 0,5-2 нг/мл. В проанализированных исследованиях правило НПКО – менее 5% от C_{max} было соблюдено.

Период полувыведения рамиприла составляет около 5 часов [432], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность 24 часа. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 0,5-1 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней.

Таблица 83.

Усредненные фармакокинетические параметры рамиприлата.

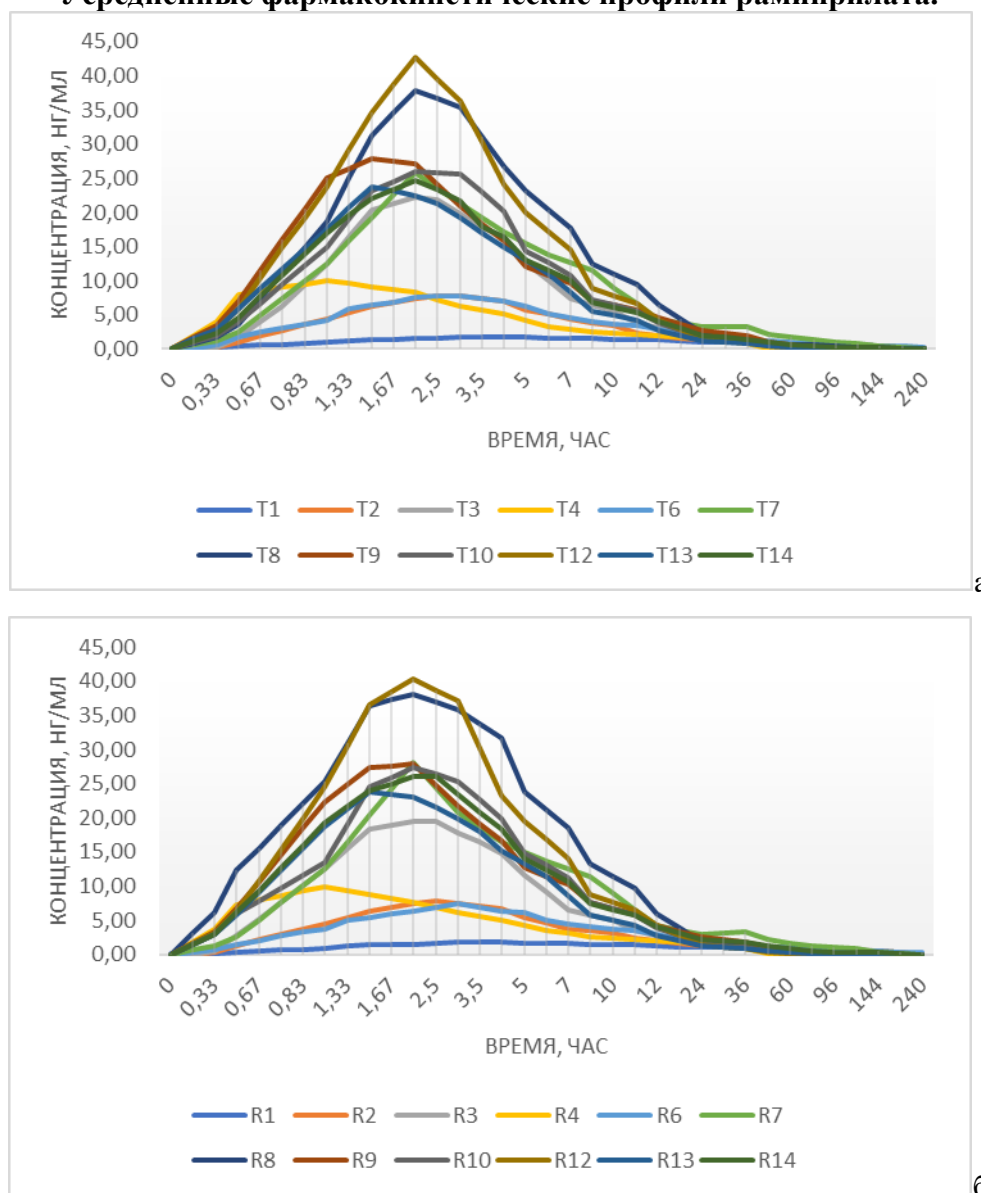
№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	1,98	1,98	92,91	92,40	4,54	4,83
2	8,50	8,34	154,62	153,49	2,87	3,01
3	23,95	21,53	234,17	226,26	2,47	2,53
4	11,26	10,83	82,57	82,76	1,19	1,08
6	8,95	8,50	212,14	206,57	3,11	4,49
7	26,03	28,17	296,08	292,59	1,89	1,94
8	43,30	45,91	291,13	295,16	2,44	2,61
9	30,67	29,94	223,94	225,99	1,94	2,14
10	27,68	28,67	193,92	194,87	2,39	2,36
12	45,11	44,69	247,16	240,27	2,28	2,22
13	26,23	26,18	171,66	174,27	2,13	1,94
14	29,56	31,97	218,64	250,42	2,67	2,50

№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
Mea n	23,60	23,89	201,58	202,92	2,49	2,64
SD	13,58	14,14	67,50	68,27	0,81	1,06

Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mea – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 30.

Усредненные фармакокинетические профили рамиприлата.



Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T14 и R1-R14 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что $t_{\max}$ рамиприлата находится в диапазоне 1,5-3,5 часов после приема, средние значения $C_{\max}$ находились на уровне 10-38 нг/мл в зависимости от аналитического метода и изучаемой дозировки (см. таблицу 83).

Аналитическую методику определения рамиприлата следует планировать с учетом НПКО

менее 0,5-1,2 нг/мл. В проанализированных исследованиях правило НПКО – менее 5% от C_{max} не было соблюдено в ряде исследований.

Период полувыведения рамиприлата, по данным референтного препарата, составляет 13-17 часов, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность 72 часа. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 1,5-3,5 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней.

Анализ 14 исследований БЭ препаратов рамиприла продемонстрировал высокую внутрииндивидуальную вариабельность C_{max} рамиприла только в двух исследованиях. Также была показана высокая внутрииндивидуальная вариабельность рамиприлата для параметра AUC_{0-t} в одном исследовании, для C_{max} в трех исследованиях (см. таблицу 84).

Таблица 84.

Внутрииндивидуальная вариабельность рамиприла и рамиприлата.

№	Количество субъектов	рамиприл		рамиприлат	
		$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	36	14,31	23,72	7,95	13,27
2	35	12,54	27,58	7,31	18,17
3	36	21,53	31,02*	7,54	15,91
4	18	12,11	14,48	НД	НД
5	18	НД	НД	13,97	16,61
6	49	28,50	34,70*	24,04	31,24*
7	18	НД	НД	15,54	22,37
8	18	24,25	23,31	19,32	18,26
9	18	22,94	21,54	31,14*	28,37
10	18	17,40	26,51	25,65	31,35*
11	28	19,71	22,67	НД	НД
12	18	22,34	24,64	24,22	30,30*
13	26	29,10	28,67	12,81	23,64
14	24	15,67	19,40	12,79	14,05
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		21,13 (21,93)	26,72 (27,73)	17,41 (18,07)	22,65 (23,51)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; * – значения, превышающие 30% (высокая вариабельность).

Результаты «пулирования» данных 14 исследований показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ и AUC_{0-t} рамиприла составили 26,72% (верхняя граница доверительного интервала 27,73%) и 21,13% (верхняя граница доверительного интервала 21,93%), соответственно. Для рамиприлата значения $CV_{pooled} C_{max}$ и AUC_{0-t} составили 22,65% (верхняя граница доверительного интервала 23,51%) и 17,41% (верхняя граница доверительного интервала 18,07%). Для расчета размера выборки в исследования БЭ воспроизведенных препаратов рамиприла следует ориентироваться

на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 27%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности рамиприла и его метаболита для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицы 85 и 86). Всего в исследованиях рамиприла в статический анализ были включены данные от 360 субъектов, из которых 214 было мужского пола и соответственно 146 женского.

Для рамиприла значения CV_{intra} более 30% были получены в группе мужчин (1 исследование) и в группе у женщин (2 исследования) (см. таблицу 85). Анализ связи частоты высокой внутрииндивидуальной вариабельности с гендерными различиями не проводился.

Таблица 85.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности рамиприла у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	18	18	28,48	15,40	19,36	13,71	0,68	0,89
2	16	19	24,99	10,81	25,77	13,47	1,03	1,25
3	30	6	32,49*	22,87	24,85	7,57	0,76	0,33
4	5	13	6,19	8,04	15,32	13,97	2,47	1,74
5	10	8	15,64	10,56	17,91	18,70	1,14	1,77
8	8	10	23,34	16,94	24,32	30,21	1,04	1,78
10	8	10	17,32	17,43	34,68*	18,74	2,00	1,08
11	19	9	24,72	21,17	15,26	8,00	0,62	0,38
12	12	6	23,85	16,83	19,81	6,42	0,83	0,38
13	12	14	27,69	28,02	31,74*	30,75*	1,15	1,10
14	11	13	21,60	19,51	17,91	12,90	0,83	0,66
СРЗНАЧ			22,39	17,05	22,45	15,86	1,14**	1,03
СРГЕОМ			20,82	16,08	21,66	14,05		
МАКС			32,49	28,02	34,68	30,75		
МИН			6,19	8,04	15,26	6,42		
СО			7,19	5,85	6,45	8,28		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение; * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность); ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Средние значения вариабельности для C_{max} были выше у женщин ($22,45 \pm 6,45$ и $22,39 \pm 7,19$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,14. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,019$; $p=0,985$).

В отношении параметра AUC_{0-t} средние значения вариабельности у мужчин были выше, чем у женщин ($17,05 \pm 5,85$ и $15,86 \pm 8,28$, соответственно), однако отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,03. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил

статистически значимых различий ($t=-0,391$; $p=0,700$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} рамиприла у женщин незначительно выше, чем у мужчин, внутрииндивидуальная вариабельность AUC_{0-t} , наоборот, выше у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Данные по внутрииндивидуальной вариабельности метаболита рамиприлата у мужчин и женщин приведены в таблице 86. Выявлено, что высокая вариабельность CV_{intra} наблюдалась в 2 исследованиях у мужчин и в 2 исследованиях у женщин. Анализ связи частоты высокой внутрииндивидуальной вариабельности с гендерными различиями не проводился.

Таблица 86.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности рамиприлата у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	18	18	16,37	6,90	9,51	7,94	0,58	1,15
2	16	19	22,27	6,51	11,78	8,06	0,53	1,24
3	30	6	15,27	7,76	17,21	5,65	1,13	0,73
5	10	8	15,64	10,56	17,91	18,70	1,14	1,77
8	8	10	19,91	18,36	14,04	18,60	0,71	1,01
10	8	10	32,96*	25,83	33,56*	27,61	1,02	1,07
12	12	6	30,46*	23,21	37,07*	25,23	1,22	1,09
13	12	14	26,99	11,82	22,42	13,68	0,83	1,16
14	11	13	15,32	8,78	13,08	15,13	0,85	1,72
СРЗНАЧ			21,69	13,31	19,62	15,62	0,89**	1,22**
СРГЕОМ			20,77	11,73	17,77	13,80		
МАКС			32,96	25,83	37,07	27,61		
МИН			15,27	6,51	9,51	5,65		
СО			6,91	7,32	9,70	7,70		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины; Ж – женщины; Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин; СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение; СРГЕОМ – среднее геометрическое значение; МАКС – максимальное значение; МИН – минимальное значение; СО – стандартное отклонение; * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность); ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у субъектов одного пола в сравнении с субъектами другого пола.

Средние значения вариабельности для C_{max} были выше у мужчин чем у женщин ($21,69 \pm 6,91$ и $19,62 \pm 9,70$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 0,89, что говорит о большей вариабельности ФК у мужчин в сравнении с женщинами. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=0,521$; $p=0,610$).

В отношении параметра AUC_{0-t} средние значения вариабельности у женщин были выше, чем у мужчин ($15,62 \pm 7,70$ и $13,31 \pm 7,32$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,22. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых

различий ($t=-0,655$; $p=0,522$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} рамиприлата у мужчин выше, чем у женщин, а AUC_{0-t} рамиприлата у женщин выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Таблица 87 демонстрирует, отношение средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} рамиприлата для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ. Критерий наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (различия $\pm 20\%$) выявлен в 4 из 11 рассмотренных исследований (36%). Проверка распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова показала на его ненормальность в сравниваемых группах значений, поэтому анализ сравнения отношений геометрических средних T/R фармакокинетических параметров рамиприлата у мужчин и женщин проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Анализ не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($U=46,500$; $p=0,365$) и для AUC_{0-t} ($U=41,000$; $p=0,217$).

Таблица 87.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин для рамиприлата.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1	0,91	0,95	0,93	1,00	-0,02	-0,04
2	1,02	1,02	0,82	0,97	0,21*	0,05
3	1,05	1,04	1,09	1,04	-0,04	0,01
4	1,20	1,05	0,98	1,00	0,22*	0,05
5	1,09	1,09	1,02	1,02	0,07	0,06
8	0,91	1,01	1,00	0,90	-0,08	0,11
10	1,05	0,96	1,01	1,00	0,03	-0,04
11	1,17	1,08	0,97	0,88	0,20*	0,19
12	0,95	0,83	1,33	1,30	-0,38*	-0,47*
13	0,97	1,02	0,95	0,86	0,02	0,16
14	1,11	1,01	0,97	0,95	0,14	0,07

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R); * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Таблица 88 демонстрирует, отношение средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} рамиприлата для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ. Критерий наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (различия $\pm 20\%$) выявлен для рамиприлата только в 1 из 9 исследований с участием субъектов обоего пола и определением рамиприлата. Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R фармакокинетических параметров рамиприлата у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=-1,569$; $p=0,136$) и для AUC_{0-t} ($t=0,851$; $p=0,407$).

Таблица 88.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин для рамиприлата.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1	1,03	0,98	1,03	1,05	0,01	-0,07
2	1,19	1,05	0,94	0,98	0,25*	0,07
3	1,10	1,04	0,92	0,97	0,17	0,07
5	1,09	1,09	1,02	1,02	0,07	0,06
8	0,93	0,93	0,90	1,01	0,03	-0,07
10	1,00	1,02	0,95	0,92	0,05	0,09
12	0,96	1,03	0,99	0,95	-0,03	0,08
13	1,00	1,02	0,96	0,94	0,05	0,08
14	0,87	0,83	0,96	0,92	-0,09	-0,09

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R); * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} рамиприла у мужчин и женщин показал, что в 5 из 11 исследований с участием субъектов обоего пола (45%), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам C_{max} (у женщин средние значения были выше в 2 исследованиях) и AUC_{0-t} (у женщин средние значения были выше в 3 исследованиях, у мужчин в 2 исследованиях) (см. таблицу 89).

Таблица 89.

Гендерные различия фармакокинетики рамиприла (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	Т критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№1	LnC_{max}	мужской	36	1,483	0,414	0,069	-4,291	70	<0,0001
		женский	36	1,836	0,269	0,044			
	$LnAUC_{0-t}$	мужской	36	1,013	0,375	0,062	-3,791	70	<0,0001
		женский	36	1,316	0,296	0,049			
№3	LnC_{max}	мужчины	60	2,940	0,491	0,063	-4,154	70	<0,0001
		женщины	12	3,592	0,518	0,149			
	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	60	2,771	0,398	0,051	-3,668	70	<0,0001
		женщины	12	3,245	0,461	0,133			
№5	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	20	4,045	0,194	0,043	-2,348	34	0,025
		женщины	16	4,235	0,290	0,072			
№10	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	16	3,852	0,255	0,063	2,081	34	0,045
		женщины	20	3,610	0,404	0,090			
№12	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	24	3,923	0,355	0,072	2,489	34	0,018
		женщины	12	3,616	0,333	0,096			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и

AUC_{0-t} рамиприлата у мужчин и женщин показал, что в 3 из 9 исследований с участием субъектов обоего пола (33%) были обнаружены статистически значимые различия по параметру AUC_{0-t} (у мужчин средние значения были выше) (см. таблицу 90).

Таблица 90.

Гендерные различия фармакокинетики рамиприлата (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	Т критерий	Степени свободы	Значимость (двухсторонняя)
№2	$LnAUC_{0-t}$	мужской	32	5,070	0,188	0,033	2,072	68	0,042
		женский	38	4,976	0,188	0,030			
№8	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	16	5,655	0,388	0,097	0,765	34	0,45
		женщины	20	5,546	0,454	0,101			
№10	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	16	5,340	0,245	0,061	2,042	34	0,049
		женщины	20	5,097	0,421	0,094			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Таким образом, можно предполагать наличие гендерных различий ФК рамиприла и рамиприлата в исследованиях БЭ воспроизведенных препаратов. Обнаруженные различия могут быть связаны с различиями в массе тела у мужчин и женщин [432].

С помощью полученных в результате анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для рамиприла и рамиприлата при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 91, в результате проведенных расчетов в 4 исследованиях выявлены неэквивалентные результаты (2 случая в группах мужского пола и 4 случая в группе женского пола).

Таблица 91.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин по рамиприлу.

	N	C_{max} М		AUC_{0-t} М		C_{max} Ж		AUC_{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	36	0,81	1,02	0,90	1,01	0,86	1,00	0,94	1,05
2	35	0,93	1,13	0,98	1,07	0,74*	0,91	0,92	1,03
3	36	0,92	1,19	0,95	1,14	0,99	1,20	1,01	1,07
4	18	1,16	1,25	1,00	1,10	0,90	1,07	0,92	1,08
5	18	0,99	1,19	1,02	1,15	0,92	1,13	0,92	1,14
8	18	0,80	1,04	0,91	1,11	0,87	1,15	0,76*	1,07
10	18	0,95	1,16	0,87	1,06	0,83	1,23	0,89	1,11
11	28	1,05	1,31*	0,98	1,18	0,91	1,04	0,85	0,92
12	18	0,83	1,09	0,75*	0,91	1,19	1,49*	1,25	1,35*
13	26	0,85	1,10	0,89	1,16	0,82	1,10	0,74	0,99
14	24	1,00	1,24	0,92	1,11	0,89	1,06	0,89	1,01

Примечание к таблице 91: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество

субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала.

Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности рамиприла, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 92). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,65539$; $p>0,05$).

Таблица 92.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований рамиприла.

	Биоэквивалентные n=17	Не биоэквивалентные n=5
Мужской пол n=11	9	2
Женский пол n=11	8	3

Примечание: n – количество наблюдений.

В результате проведенных расчетов для рамиприлата в 3 исследованиях получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 % (см. таблицу 93). В группе мужчин было выявлено 2 исследования, в группе женщин - 1 исследование.

Таблица 93.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин по рамиприлату.

		C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
	N	L	U	L	U	L	U	L	U
1	36	0,97	1,10	0,95	1,01	0,99	1,07	1,02	1,08
2	35	1,09	1,30*	1,02	1,07	0,90	0,99	0,95	1,01
3	36	1,03	1,17	1,00	1,07	0,86	0,99	0,95	0,99
5	18	0,99	1,19	1,02	1,15	0,92	1,13	0,92	1,14
8	18	0,83	1,05	0,84	1,04	0,83	0,98	0,90	1,12
10	18	0,83	1,20	0,88	1,18	0,78*	1,15	0,79*	1,08
12	18	0,80	1,14	0,90	1,18	0,80	1,22	0,82	1,10
13	26	0,88	1,14	0,96	1,08	0,86	1,06	0,88	1,01
14	24	0,81	0,94	0,79*	0,86	0,90	1,03	0,85	0,99

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ рамиприлата, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 94). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,60294$; $p>0,05$).

Таблица 94.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований рамиприлата.

	Биоэквивалентные n=15	Не биоэквивалентные n=3
Мужской пол n=9	7	2
Женский пол n=9	8	1

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты рамиприла не являются высоковариабельными, при планировании и оценке результатов исследований БЭ рамиприла следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Фозиноприл

Фозиноприл-ингибитор АПФ также являющийся пролекарством. Активный метаболит – фозиноприлат. Фозиноприл переходит в фозиноприлат в слизистой ЖКТ и печени вследствие чего более выражены системные концентрации фозиноприлата. Максимальная концентрация фозиноприлата в плазме крови достигается через 3 часа, период полувыведения 11,5 часов²⁵. В исследованиях БЭ рекомендуется определять концентрацию фозиноприлата²⁶.

Проведенный анализ 9 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Моноприл® (Старил® - зарубежное торговое наименование препарата), изучались различные дозы от 20 до 40 мг. Период отмывки составил от 7 до 14 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров фармакокинетики, варьировало от 18 до 40 добровольцев (Приложение №1).

В крови определяли в качестве аналита – только метаболит фозиноприлат. В качестве биоаналитического метода определения аналитов в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО фозиноприлата варьировал в диапазоне 2 – 20 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций фозиноприлата были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . (см. таблицу 95).

Таблица 95.

Усредненные фармакокинетические параметры фозиноприлата.

²⁵ Моноприл®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000038697/%D0%9F_N012700_01-180512\[2012\]_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000038697/%D0%9F_N012700_01-180512[2012]_1.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

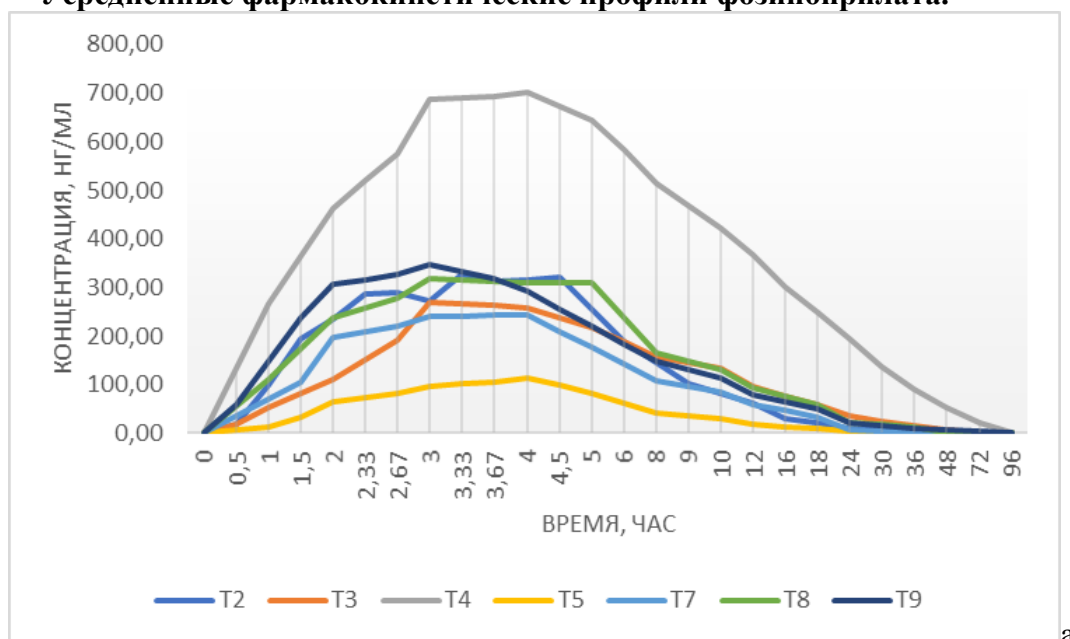
²⁶ Product-Specific Guidances on Fosinopril. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Fosinopril_Sodium_tab_19915_RC5-07.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

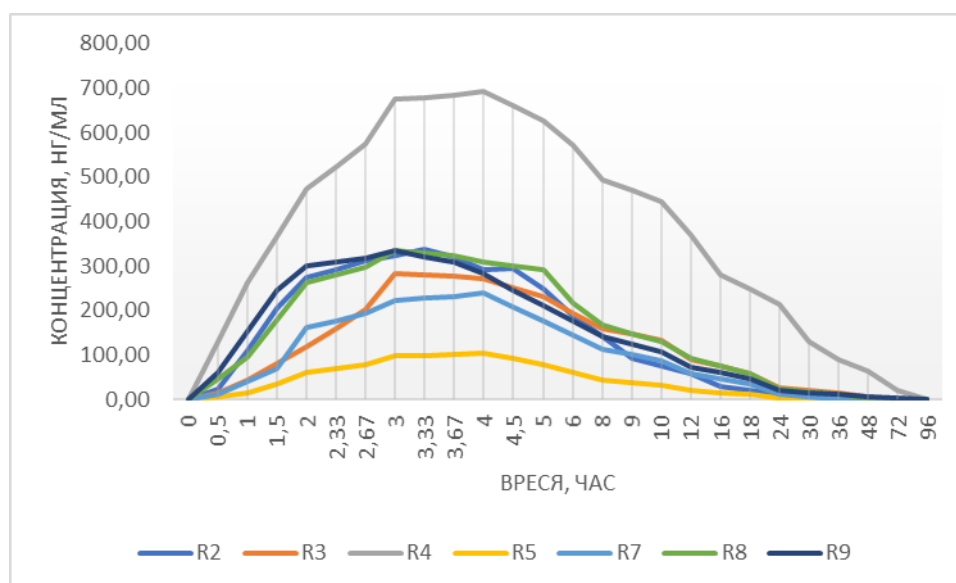
№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
1	319,24	293,97	2273,33	2083,52	3,36	3,45
2	377,31	389,12	2419,57	2399,23	3,72	3,20
3	286,40	298,28	3054,46	2991,77	3,11	3,22
4	738,63*	742,44*	12664,66*	12705,45*	3,25	3,33
5	120,50	112,06	741,54	750,76	3,78	3,72
6	304,44	280,62	2365,41	2126,22	4,00	3,75
7	266,56	263,50	2097,18	2074,09	3,33	3,44
8	375,39	378,23	3139,20	3138,33	3,67	3,67
9	377,89	360,26	3186,37	3065,41	2,91	2,76
Mean	303,47**	297,00**	2409,63**	2328,67**	3,46	3,39
SD	85,81**	88,39**	797,51**	783,64**	0,35	0,31

Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; * - результаты измерений, не подпадающие под общее распределение (выбросы) по причине удвоенной дозировки в сравнении с остальными исследованиями; ** - значения рассчитаны без учёта «выбросов».

Рисунок 31.

Усредненные фармакокинетические профили фозиноприлата.





б

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T2-T9 и R2-R9 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} фозиноприлата находится в диапазоне 3-4 часов после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 300 (± 90) нг/мл в зависимости от дозировки и аналитического метода.

Аналитическую методику определения фозиноприлата следует планировать с учетом НПКО менее 15 ($\pm 4,5$) нг/мл. В проанализированных исследованиях правило НПКО – менее 5% от C_{max} было соблюдено.

Период полувыведения фозиноприлата, по данным референтного препарата, составляет 11,5 часов, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность 48-72 часа. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 3-4 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней (общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях БЭ).

Анализ 9 доступных исследований БЭ препаратов фозиноприла, в которых определяли концентрацию только активного метаболита, показал отсутствие высокой внутрииндивидуальной вариабельности препаратов фозиноприла (см. таблицу 96).

Таблица 96.

Внутрииндивидуальная вариабельность фозиноприлата.

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}, \%$	$CV_{intra} C_{max}, \%$
1	31	10,20	11,12
2	38	13,27	14,18
3	18	14,53	12,72
4	24	4,26	2,52
5	18	15,35	17,30
6	24	21,24	17,38
7	18	24,66	22,51

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
8	18	17,91	21,94
9	40	22,27	20,79
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		16,89 (17,64)	16,43 (17,16)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

Результаты «пулирования» данных 9 исследований фозиноприла показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 16,89% (верхняя граница доверительного интервала 17,64%) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 16,43% (верхняя граница доверительного интервала 17,16%), что говорит о не высокой внутрииндивидуальной вариабельности. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 16-17%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности фозиноприлата для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 97). В 9 проанализированных исследованиях были включены данные от 229 субъектов, из которых 156 было мужского пола и соответственно 73 женского. В 6 исследованиях, в которых участвовали субъекты обоего пола, были получены значения CV_{intra} ФК параметров более 30% только в 1 исследовании у мужчин.

Таблица 97.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности фозиноприлата у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
2	20	18	13,05	10,31	15,85	19,05	1,21	1,85
3	10	8	13,53	16,10	13,57	10,87	1,00	0,67
5	4	14	27,21	21,80	14,96	14,55	0,55	0,67
7	7	11	20,56	24,96	22,86	24,86	1,11	1,00
8	10	8	23,87	19,91	17,48	17,08	0,73	0,86
9	26	14	23,63	30,43*	19,62	24,87	0,83	0,82
СРЗНАЧ			20,31	20,58	17,39	18,55	0,91**	0,98**
СРГЕОМ			19,54	19,48	17,13	17,80		
МАКС			27,21	30,43	22,86	24,87		
МИН			13,05	10,31	13,57	10,87		
СО			5,83	6,98	3,40	5,61		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин в сравнении с женщинами.

Средние значения вариабельности по параметру C_{max} были выше у мужчин ($20,31 \pm 5,83$ и $17,39 \pm 3,40$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 0,91, что говорит о большей внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной

вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=1,059$; $p=0,315$).

В отношении параметра AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция превышения вариабельности у мужчин ($20,58 \pm 6,98$ и $18,55 \pm 5,61$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 0,98. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=0,558$; $p=0,589$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК препаратов фозиноприла у мужчин незначительно выше, чем у женщин, однако, различия статистически не значимы.

В связи с выявлением только 1 случая высокой вариабельности параметров ФК препаратов фозиноприла, анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не проводился.

Таблица 98 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. Как видно из таблицы, в исследованиях препаратов фозиноприла выявлен 1 случай из 6 исследований (16%) наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма».

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=-0,502$; $p=0,627$) и для AUC_{0-t} ($t=-0,133$; $p=0,897$).

Таблица 98.
Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препаратов фозиноприла у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
2	0,99	0,95	0,98	1,07	0,01	-0,12
3	0,95	1,08	0,98	0,94	-0,04	0,15
5	1,05	0,98	1,07	0,99	-0,03	-0,01
7	1,16	1,02	0,95	1,08	0,21*	-0,06
8	0,96	1,02	1,02	1,00	-0,06	0,02
9	1,04	1,12	1,04	1,12	0,01	0,00

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разность значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} фозиноприлата у мужчин и женщин показал, что в 3 из 6 исследований с участием субъектов обоего пола (50%), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам C_{max} и AUC_{0-t} (у женщин средние значения были выше) (см. таблицы 99 и 100). В

случае нормального распределения значений использовали критерий Стьюдента, в случае отсутствия нормального распределения значений использовали U критерий Манна-Уитни.

Таблица 99.

Гендерные различия фармакокинетики фозиноприлата (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№2	LnAUC_{0-t}	мужской	40	7,606	0,335	0,053	-2,545	74	0,013
		женский	36	7,829	0,427	0,071			
№8	LnAUC_{0-t}	мужчины	20	7,839	0,284	0,063	-4,625	34	<0,0001
		женщины	16	8,218	0,180	0,045			
	$\text{LnC}_{\max}$	мужчины	28	5,685	0,360	0,068	-3,098	78	0,003
		женщины	52	5,939	0,343	0,047			
№9	LnAUC_{0-t}	мужчины	28	7,817	0,477	0,090	-1,775	78	0,08
		женщины	52	7,993	0,392	0,054			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $\text{C}_{\max}$ – максимальная концентрация в крови.

Таблица 100.

Гендерные различия фармакокинетики фозиноприлата (распределение не является нормальным).

		Пол	Количество	Средний ранг	Сумма рангов	U критерий	Z	значимость (двухсторонняя)
№2	$\text{LnC}_{\max}$	мужчины	40	28,98	1159	339	-3,964	<0,0001
		женщины	36	49,08	1767			
№8	$\text{LnC}_{\max}$	мужчины	20	13,35	267	57	-3,279	0,001
		женщины	16	24,94	399			
№9	LnAUC_{0-t}	мужчины	20	4,045	0,194	-2,348	34	0,025
		женщины	16	4,235	0,290			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $\text{C}_{\max}$ – максимальная концентрация в крови.

Таким образом, в 50% исследований выявлены статистически значимые гендерные различия ФК фозиноприлата.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для фозиноприлата при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 101, в результате проведенных расчетов, в 2 из 6 симуляционных исследований получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 101.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов фозиноприла у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	35	0,94	1,05	0,91	0,99	0,92	1,05	0,99	1,15
2	36	0,90	1,00	1,02	1,16	0,93	1,04	0,90	0,98
3	18	0,90	1,22	0,86	1,11	0,98	1,17	0,91	1,07
4	18	1,03	1,31*	0,89	1,18	0,83	1,09	0,94	1,25
5	18	0,84	1,10	0,91	1,14	0,92	1,13	0,90	1,10
6	18	0,91	1,20	0,94	1,33*	0,93	1,16	0,97	1,29*

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 2 исследованиях (33%), у женщин в 1 исследовании (16%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ препаратов фозиноприла, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 102). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,590$; $p>0,05$).

Таблица 102.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований фозиноприлата.

	Биоэквивалентные n=9	Не биоэквивалентные n=3
Мужской пол n=6	4	2
Женский пол n=6	5	1

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты фозиноприла не являются высоковариабельными, при планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Эналаприл

Эналаприл является пролекарством, его активный метаболит - эналаприлат (продукт гидролиза в печени). Время достижения C_{max} для эналаприла составляет 1 час, для эналаприлата — около 3—4 часов. Период полувыведения эналаприлата при многократном приеме составляет 11 часов²⁷.

Проведенный анализ 10 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных

²⁷ Ренитек®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001418475/%D0%9F_N014039_01-040419\[2019\]_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001418475/%D0%9F_N014039_01-040419[2019]_1.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Ренитек®, изучались различные дозы от 10 до 20 мг. Период отмывки составил от 4 до 21 дня, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров фармакокинетики, варьировало от 18 до 28 добровольцев (Приложение №1).

В крови определяли в качестве аналита – эналаприл и/или его метаболит эналаприлат. В качестве биоаналитического метода определения аналитов в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО эналаприла и эналаприлата варьировал в диапазоне 0,03 – 5 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций эналаприла были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} для эналаприла и эналаприлата. В таблицах 103 и 104 и на рисунках 32 и 33 представлены усредненные ФК параметры.

Таблица 103.

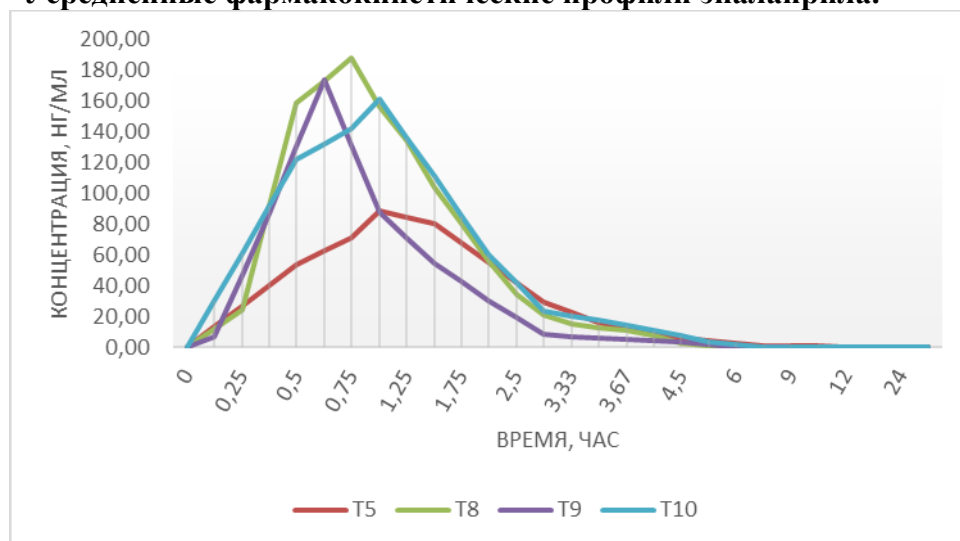
Усредненные фармакокинетические параметры эналаприла.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
5	97,45	101,09	200,81	205,25	1,19	1,22
8	209,66	192,08	273,10	267,99	0,73	0,81
9	174,14	157,67	183,02	180,08	0,66	0,68
10	169,87	174,12	286,69	291,59	0,94	0,96
Mean	162,78	156,24	235,91	236,23	0,88	0,92
SD	47,06	39,36	51,61	52,24	0,24	0,23

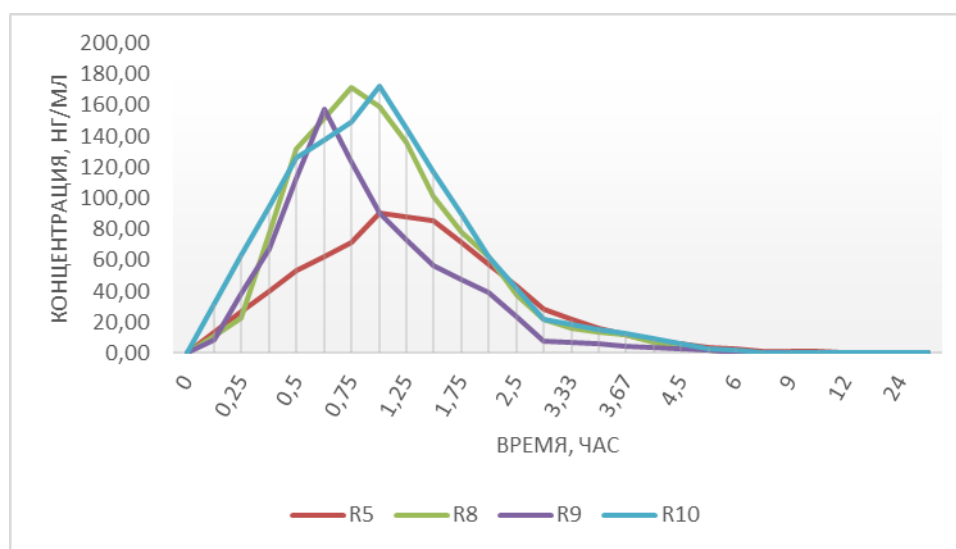
Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 32.

Усредненные фармакокинетические профили эналаприла.



a



б

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов (Т); б) фармакокинетические профили препаратов сравнения (R); T5, T8, T9, T10 и R5, R8, R9, R10 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} эналаприла находится в диапазоне 0,6-1,2 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 160 (± 45) нг/мл в зависимости от изучаемой дозировки и аналитического метода.

Аналитическую методику определения эналаприла следует планировать с учетом НПКО менее 8 (± 2) нг/мл. В проанализированных исследованиях правило НПКО – менее 5% от C_{max} было соблюдено.

Период полувыведения эналаприла, по данным анализа, составляет 0,8-1,3 часа (данные референтного препарата не содержат информации о периоде полувыведения эналаприла), поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность около 5 часов. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 0,6-1,2 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения может быть менее 7 дней, однако с учетом необходимости определения также активного метаболита следует планировать период отмывки 7 дней.

Таблица 104.

Усредненные фармакокинетические параметры эналаприлата.

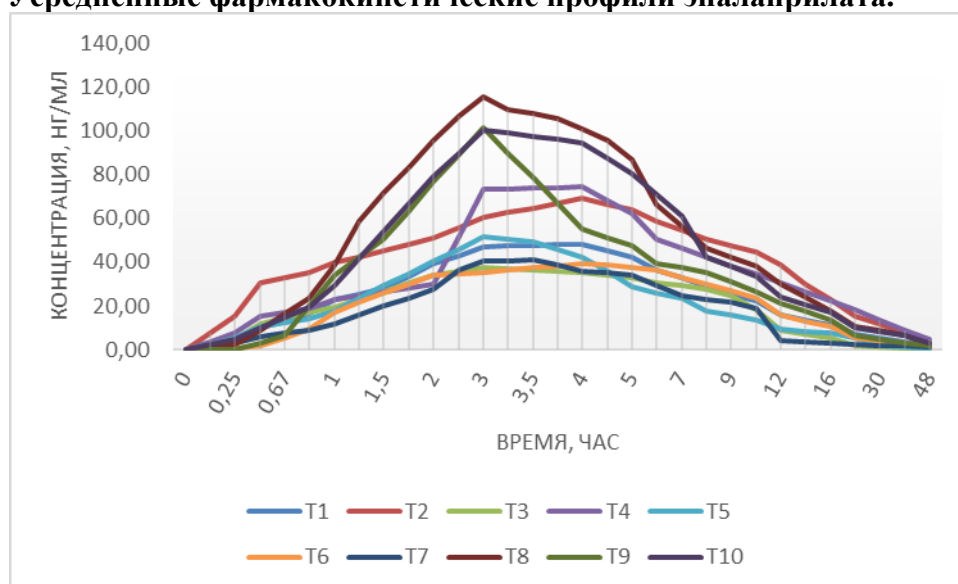
№	C_{max} Т, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} Т, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} Т, ч	t_{max} R, ч
1	53,28	59,11	505,88	536,86	3,50	3,44
2	71,34	73,80	907,26	916,33	3,56	3,72
3	45,79	45,71	364,24	373,27	2,89	3,61
4	84,96	80,84	1196,72	1068,96	3,22	3,72
5	56,45	58,12	405,02	392,56	3,28	3,22
6	44,11	46,45	465,25	488,52	3,61	3,67
7	47,87	54,36	433,25	458,17	3,44	3,58
8	130,47	139,13	1041,01	1076,42	3,04	3,46
9	102,64	95,49	673,63	679,33	2,89	2,56

№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
10	103,69	108,12	962,93	953,83	3,33	3,46
Mean	74,06	76,11	695,52	694,43	3,28	3,44
SD	30,05	30,35	305,38	282,90	0,26	0,35

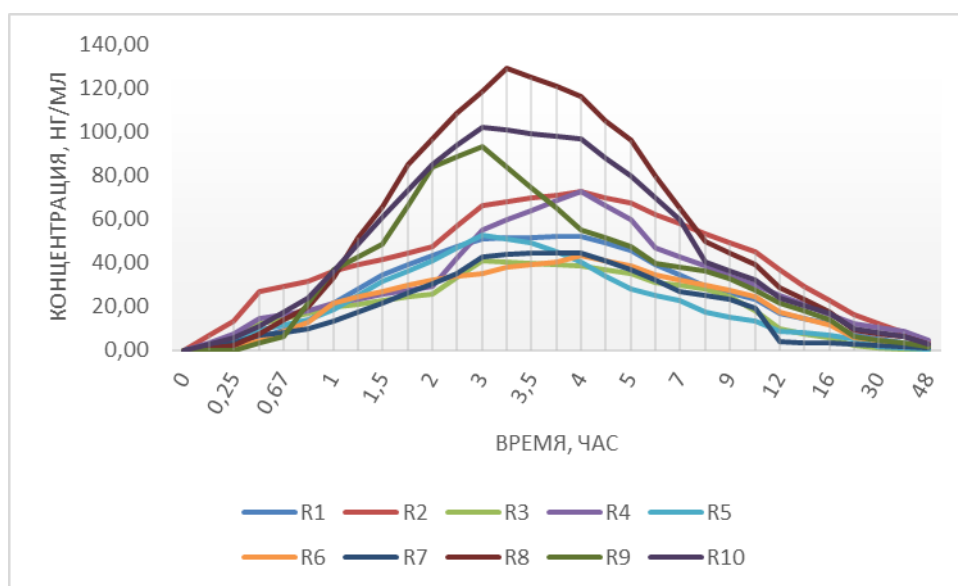
Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 33.

Усредненные фармакокинетические профили эналаприлата.



а



б

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов (T); б) фармакокинетические профили препаратов сравнения (R); T1-T10 и R1-R10 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что $t_{\max}$ эналаприлата находится в диапазоне 3-4 часов после приема, средние значения $C_{\max}$ находились на уровне $75 (\pm 30)$ нг/мл в зависимости от изучаемой дозировки и аналитического метода.

Аналитическую методику определения эналаприлата следует планировать с учетом

НПКО менее 3,75 ($\pm 1,5$) нг/мл. Правило НПКО – менее 5% от C_{max} не было соблюдено в ряде проанализированных исследований.

Период полувыведения эналаприлата составляет около 11 часов [208, 423], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность 48 часов. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 3-4 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней.

Во всех 10, вошедших в анализ, исследованиях БЭ определяли концентрацию активного метаболита и только в 4 исследованиях также определяли исходное соединение. Однако зарубежные руководства рекомендуют определение исходного соединения и активного метаболита. Биоэквивалентность должна оцениваться по исходному соединению²⁸. Ни в одном из 10 рассмотренных исследований не наблюдалась высокая внутрииндивидуальная вариабельность эналаприла и его активного метаболита (см. таблицы 105 и 106) [51].

Таблица 105.

Внутрииндивидуальная вариабельность эналаприла.

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
5	18	14,21	17,00
8	28	17,63	21,74
9	18	10,51	15,23
10	24	16,16	22,51
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		15,33 (16,49)	19,91 (21,44)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 106.

Внутрииндивидуальная вариабельность эналаприлата.

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	18	7,75	17,74
2	18	4,47	5,48
3	18	16,54	17,74
4	18	15,25	12,69
5	18	8,35	12,92
6	18	12,16	10,43
7	18	8,56	15,28
8	28	25,82	24,43
9	18	3,21	12,53
10	24	20,45	15,91
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		15,13 (15,88)	15,92 (16,71)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} –

²⁸ Product-Specific Guidance for Enalapril. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Enalapril_Maleate_tab_18998_RC8-08.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} - усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

«Пулирование» данных 4 исследований с оценкой эналаприла показало, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 15,33% (верхняя граница доверительного интервала 16,49%) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 19,91% (верхняя граница доверительного интервала 21,44%).

Результаты оценки взвешенного среднего значения CV_{intra} («пулированного» значения CV_{intra}) 10 исследований эналаприла показали, что значение для C_{max} эналаприлата составило 15,13% (верхняя граница доверительного интервала 15,88%), для AUC_{0-t} эналаприлата составило 15,92% (верхняя граница доверительного интервала 16,71%).

Таким образом, препараты эналаприла не являются высоковариабельными, для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности исходного соединения - 21%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности эналаприла и его метаболита для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 107). Всего в исследованиях эналаприла в статический анализ были включены данные от 196 субъектов, из которых 104 было мужского пола и соответственно 92 женского. Из 10 исследований в 7 исследованиях участвовали субъекты обоего пола. Для эналаприла значения CV_{intra} более 30% не были выявлены. Анализ связи частоты высокой внутрииндивидуальной вариабельности с гендерными различиями не проводился.

Таблица 107.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности эналаприла у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
5	4	14	5,04	10,33	18,46	14,81	3,66	1,43
8	12	16	16,13	15,63	25,14	19,94	1,56	1,28
9	3	15	18,18	1,28	15,42	11,53	0,85	8,98
10	10	14	19,01	16,43	21,62	13,79	1,14	0,84
СРЗНАЧ			14,59	10,92	20,16	15,02	1,80*	3,13*
СРГЕОМ			12,95	7,64	19,84	14,72		
МАКС			19,01	16,43	25,14	19,94		
МИН			5,04	1,28	15,42	11,53		
СО			5,61	6,04	3,62	3,08		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение; * - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Средние значения вариабельности для C_{max} были выше у женщин ($20,16 \pm 3,62$ и $14,59 \pm 5,61$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,80. Анализ сравнения

внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-1,445$; $p=0,199$).

В отношении параметра AUC_{0-t} средние значения вариабельности у мужчин и женщин также близки ($15,02 \pm 3,08$ и $10,92 \pm 6,04$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 3,13. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-1,048$; $p=0,348$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК эналаприла у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Данные по внутрииндивидуальной вариабельности метаболита эналаприлата у мужчин и женщин приведены в таблице 108. Для эналаприлата значения CV_{intra} более 30% не были выявлены. Анализ связи частоты высокой внутрииндивидуальной вариабельности с гендерными различиями не проводился.

Таблица 108.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности эналаприлата у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %		
2	4	14	6,90	1,64	5,28	4,34	0,77	2,65
3	10	8	18,14	11,19	15,66	19,18	0,86	1,71
5	4	14	7,76	9,04	10,12	8,81	1,30	0,97
7	11	7	16,20	9,08	8,21	8,74	0,51	0,96
8	12	16	27,28	22,49	22,09	16,25	0,81	0,72
9	3	15	4,24	2,39	13,29	3,37	3,14	1,41
10	10	14	14,82	15,62	17,77	24,57	1,20	1,57
СРЗНАЧ			13,62	10,21	13,20	12,18	1,23*	1,43*
СРГЕОМ			11,52	7,44	12,00	9,79		
МАКС			27,28	22,49	22,09	24,57		
МИН			4,24	1,64	5,28	3,37		
СО			7,99	7,28	5,82	7,97		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины; Ж – женщины; Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин; СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение; СРГЕОМ – среднее геометрическое значение; МАКС – максимальное значение; МИН – минимальное значение; СО – стандартное отклонение; * - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у субъектов одного пола в сравнении с субъектами другого пола.

Средние значения вариабельности для C_{max} были выше у мужчин ($13,20 \pm 5,82$ и $13,62 \pm 7,99$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,23, что говорит о большей вариабельности ФК у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=0,112$; $p=0,913$).

В отношении параметра AUC_{0-t} средние значения вариабельности у мужчин и женщин также близки ($12,18 \pm 7,97$ и $10,21 \pm 7,28$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,43. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,483$; $p=0,638$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность эналаприлата у женщин выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Таблица 109 демонстрирует, отношение средних $T/R C_{max}$ и AUC_{0-t} эналаприла для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ. Критерий наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (различия $\pm 20\%$) выявлен в 1 из 4 рассмотренных исследований (36%). Анализ не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=1,039$; $p=0,339$) и для AUC_{0-t} ($t=0,518$; $p=0,623$).

Таблица 109.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин для эналаприла.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
5	0,86	0,92	0,98	1,00	-0,12	-0,08
8	1,15	1,04	1,06	1,02	0,09	0,02
9	1,23	0,98	1,09	1,02	0,14	-0,05
10	1,15	1,10	0,86	0,90	0,29*	0,20*

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R); * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Таблица 110 демонстрирует, отношение средних $T/R C_{max}$ и AUC_{0-t} эналаприлата для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ. Критерий наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (различия $\pm 20\%$) выявлен для эналаприлата только в 1 случае. Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров периндоприлата у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=-0,650$; $p=0,528$) и для AUC_{0-t} ($t=0,905$; $p=0,383$).

Таблица 110.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин для эналаприлата.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
2	1,01	1,04	0,96	0,98	0,04	0,06
3	0,96	0,88	1,08	1,07	-0,12	-0,19
5	0,86	1,07	0,99	1,02	-0,13	0,06
7	0,86	0,93	0,99	0,96	-0,13	-0,03
8	1,07	1,33	0,90	0,81	0,17	0,52*
9	1,05	0,97	1,07	1,00	-0,02	-0,02
10	0,98	1,01	0,98	0,99	0,00	0,02

Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж – разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R); * – значения, превышающие порог $\pm 0,2$.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров $C_{\max}$ и AUC_{0-t} эналаприла и эналаприлата у мужчин и женщин показал, что в 2 из 7 исследований с участием субъектов обоего пола (28%), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам $C_{\max}$ и AUC_{0-t} эналаприла (у женщин средние значения были выше), AUC_{0-t} эналаприлата в 1 исследовании оказался выше у мужчин (см. таблицу 111).

Таблица 111.

**Гендерные различия фармакокинетики эналаприла и эналаприлата
(распределение близко к нормальному).**

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	Т критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№2	$\ln C_{\max}$	мужчины	24	5,1115	0,19496	0,0398	-3,518	54	0,001
		женщины	32	5,3693	0,31637	0,05593			
	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	24	5,4561	0,15695	0,03204	-2,538	54	0,014
		женщины	32	5,64	0,32714	0,05783			
№8	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	6	6,5528	0,02628	0,01073	2,8	34	0,008
		женщины	30	6,5089	0,03644	0,00665			

Примечание: $\ln$ – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; * – данные по эналаприлату.

Таким образом, в 28% наблюдаемых исследований были обнаружены гендерные различия в ФК ЛП эналаприла.

С помощью полученных в результате анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для эналаприла и эналаприлата при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 112, в результате проведенных расчетов, в 2 исследованиях выявлены неэквивалентные результаты (2 случая в группах мужского пола и 1 случай в группе женского пола).

Таблица 112.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин по эналаприлу.

	N	$C_{\max}$ М		AUC_{0-t} М		$C_{\max}$ Ж		AUC_{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
5	18	0,84	0,89	0,86	0,98	0,89	1,10	0,92	1,09
8	28	1,07	1,24	0,97	1,12	0,95	1,19	0,93	1,12
9	18	1,11	1,37*	0,97	0,99	1,00	1,19	0,96	1,09
10	24	1,05	1,26*	1,01	1,19	0,77*	0,95	0,84	0,96

Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного

интервала.

Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ эналаприла, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 113). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,57143$; $p>0,05$).

Таблица 113.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов эналаприла.

	Биоэквивалентные n=5	Не биоэквивалентные n=3
Мужской пол n=4	2	2
Женский пол n=4	3	1

Примечание: n – количество наблюдений.

В результате проведенных расчетов для эналаприлата в 3 из 7 исследований получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 % (см. таблицу 114). В группе мужчин было выявлено 2 случая, в группе женщин - 1 случая неэквивалентности.

Таблица 114.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин по эналаприлату.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
2	18	0,97	1,05	1,03	1,05	0,93	0,99	0,96	1,00
3	18	0,86	1,06	0,83	0,94	0,98	1,18	0,96	1,20
5	18	0,82	0,90	1,02	1,13	0,94	1,05	0,96	1,07
7	18	0,78*	0,94	0,88	0,98	0,94	1,03	0,91	1,01
8	28	0,97	1,18	1,23	1,43*	0,81	0,99	0,75*	0,87
9	18	1,03	1,08	0,96	0,99	1,00	1,16	0,98	1,02
10	24	0,91	1,06	0,93	1,09	0,90	1,07	0,88	1,11

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ эналаприлата, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 115). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00%, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,59615$; $p>0,05$).

Таблица 115.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований эналаприлата.

	Биоэквивалентные n=11	Не биоэквивалентные n=3
Мужской пол n=7	5	2
Женский пол n=7	6	1

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты эналаприла не являются высоковариабельными, при планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

3.4.1.3. Оценка внутрииндивидуальной вариабельности антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Валсартан

Валсартан является антагонистом ангиотензиновых рецепторов 2 типа и обладает антигипертензивным действием. Время достижения C_{max} для валсартана составляет 2-4 часа. Период полувыведения валсартана до 9 часов²⁹.

Проведенный анализ 18 исследований БЭ препаратов валсартана показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения в большинстве исследований был референтный препарат Диован®, изучались различные дозы от 80 до 320 мг. Период отмывки более чем в половине исследований составил 7 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 18 до 70 добровольцев (Приложение №1).

В качестве биоаналитического метода определения валсартана в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО варьировал в диапазоне 50 – 100 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций валсартана были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 116 представлены усредненные ФК параметры, на рисунке 34 представлены усредненные ФК профили валсартана.

²⁹ Диован®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001456736/0000603826/%D0%9F_N013991_01\[2020\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001456736/0000603826/%D0%9F_N013991_01[2020]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020)

Таблица 116.

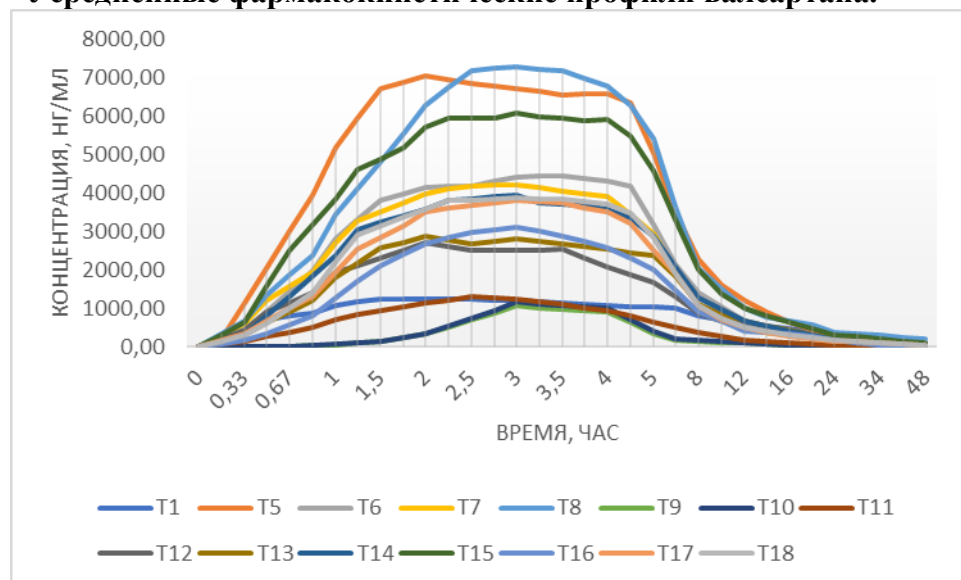
Усредненные фармакокинетические параметры валсартана.

№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
1	1363,89	1468,33	22210,86	26082,78	1,92	1,94
3	3432,30	3487,30	23102,00	22554,60	2,36	2,63
4	4615,44	4691,52	32170,30	29238,94	3,50	3,50
5	8502,72	8133,18	55041,18	53578,44	2,97	3,01
6	5564,15	5387,91	31822,54	30995,77	2,99	3,09
7	4826,02	4862,80	28366,37	28416,72	2,73	2,82
8	9217,88	9164,65	57246,30	57816,27	3,13	3,21
9	1117,64	1108,81	4314,65	4327,74	3,28	3,43
10	1206,21	1196,90	4677,13	4704,84	3,25	3,28
11	1374,00	1540,06	9034,76	9151,92	2,47	2,14
12	3614,30	3531,26	23022,40	23552,81	2,38	2,33
13	3389,03	3399,30	24944,83	26527,71	2,80	2,59
14	4445,59	4818,30	31767,98	31399,79	2,76	3,06
15	6909,23	6825,79	51407,24	50226,51	2,81	2,82
16	3456,08	3555,38	21944,76	22405,56	3,18	2,72
17	4403,55	4395,07	27068,08	27064,39	2,86	2,89
18	4537,82	4910,67	29393,72	29864,95	2,78	2,86
Mean	4233,87	4263,37	28090,30	28112,34	2,83	2,84
SD	2375,54	2306,04	15363,09	15017,75	0,39	0,43

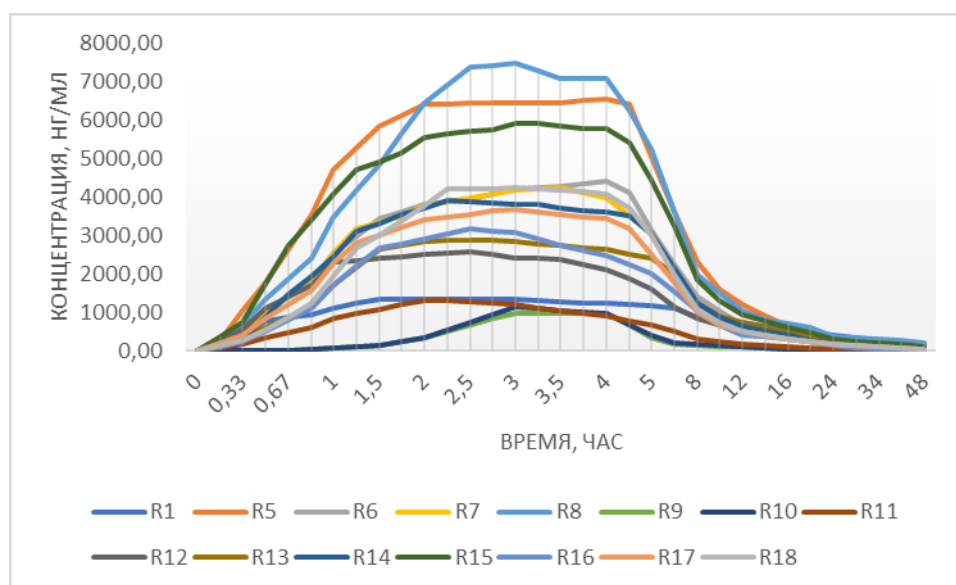
Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 34.

Усредненные фармакокинетические профили валсартана.



а



б

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов (Т); б) фармакокинетические профили препаратов сравнения (R); T1-T18 и R1-R18 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} валсартана находится в диапазоне 2,5-3,2 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 4200 (± 2300) нг/мл в зависимости от изучаемой дозировки.

Таким образом, при выборе схемы забора образцов крови следует планировать более частый отбор в интервале времени 2-4 часа с целью получения наиболее точных значений C_{max} . Аналитическую методику определения валсартана следует планировать с учетом НПКО менее 65 нг/мл для дозировки 80 мг, менее 220 нг/мл для дозировки 150 мг и менее 350 нг/мл для дозировки 320 мг (в рассмотренных исследованиях НПКО был в диапазоне 5 – 100 нг/мл, т.е. условие 5% от C_{max} было выполнено).

Период полувыведения валсартана, по данным литературы, составляет 9 часов [77], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность около 36 часов. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 2,5-3,2 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения может быть менее 7 дней, однако общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях БЭ составляет 7 дней.

В таблице 117 приведены данные оценки внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} валсартана [55, 372]. Показано, что в 12 исследованиях была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} , т.е. частота выявления высокой вариабельности валсартана составила 67%. Высокая внутрииндивидуальная вариабельность AUC_{0-t} выявлена в 7 исследованиях валсартана (39%).

Таблица 117.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности валсартана.

	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	24,09	12,79
2	27,22	32,61*
3	27,62	35,65*
4	33,43*	38,41*
5	33,47*	36,04*
6	23,78	24,65
7	37,28*	31,51*
8	30,51*	44,09*
9	5,44**	8,07
10	9,19**	7,54**
11	18,52	24,01
12	30,06*	30,54*
13	29,67	34,60*
14	28,42	33,02*
15	30,53*	28,83
16	30,66*	33,86*
17	26,13	30,73*
18	32,88	35,79*
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	28,26 (28,97)	31,43 (32,22)
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)***	29,97 (30,77)	32,36 (33,20)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; * - значения, превышающие 30%; ** - значения не подпадающие под общее распределение («выбросы»); *** - значения рассчитаны за вычетом «выбросов».

Результаты «пулирования» данных 18 исследований валсартана показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 31,43% (верхняя граница доверительного интервала 32,22%) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 28,26 (верхняя граница доверительного интервала 28,97), что говорит в пользу высокой внутрииндивидуальной вариабельности валсартана. Скорректированные (с учетом «выбросов») значения $CV_{pooled} C_{max}$ и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составили 29,97% (30,77%) и 32,36% (33,20%), соответственно. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 33%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности валсартана для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 118). Всего в исследованиях валсартана в статический анализ были включены данные от 701 субъекта, из которых 477 было мужского пола и соответственно 224 женского. В 14 исследованиях валсартана участвовали субъекты обоих полов. В анализ было включено 12 исследований, т.к. в 2 исследованиях из 14 не указан пол по каждому субъекту исследования.

В 6 исследованиях были получены значения CV_{intra} ФК параметров более 30% у мужчин.

У женщин высокие значения CV_{intra} были выявлены в 7 исследованиях.

Таблица 118.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности валсартана у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	11	7	12,52	23,22	12,59	26,04	1,01	1,12
7	21	23	32,94*	32,69*	31,30*	41,95*	0,95	1,28
9	17	23	35,01*	52,53*	8,56	5,94	0,24	0,11
10	26	14	8,69	10,31	4,84	7,19	0,56	0,70
11	6	12	14,11	13,90	29,04	21,66	2,06	1,56
12	15	9	30,91*	21,75	30,81*	44,24*	1,00	2,03
13	19	21	34,11*	24,66	36,55*	34,61*	1,07	1,40
14	14	14	28,25	21,85	32,50*	30,20*	1,15	1,38
15	13	21	25,74	27,55	31,82*	33,39*	1,24	1,21
16	21	13	38,79*	35,05*	25,93	18,64	0,67	0,53
17	20	24	19,41	16,02	38,63*	33,10*	1,99	2,07
18	29	16	36,55*	31,99*	35,72*	35,75*	0,98	1,12
СРЗНАЧ			26,42	25,96	26,52	27,73	1,08**	1,21**
СРГЕОМ			24,05	23,81	22,80	23,88		
МАКС			38,79	52,53	38,63	44,24		
МИН			8,69	10,31	4,84	5,94		
СО			10,28	11,31	11,40	12,33		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Средние значения вариабельности по исследованиям были выше у женщин ($26,52 \pm 11,40$ и $26,42 \pm 10,28$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,08, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,024$; $p=0,981$).

В отношении параметра AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция ($27,73 \pm 12,33$ и $25,96 \pm 11,31$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,21. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,366$; $p=0,718$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК валсартана у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

В 50% исследований у мужчин и 58% у женщин наблюдались высокие значения

внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} . Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров, изученных в исследованиях БЭ валсартана, мы выполнили, используя критерий χ^2 для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 119). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не выявил статистически значимых различий ($\chi^2=0,168$; $p>0,05$).

Таблица 119.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности валсартана.

	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров более 30% n=11	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров менее 30% n=13
Мужской пол n=12	6	6
Женский пол n=12	7	5

Примечание: n – количество наблюдений.

Таблица 120 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ валсартана и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. В проанализированных исследованиях выявлены 4 случая наличия взаимосвязи «пол – готовая ЛФ» (1 случай у мужчин и 3 случая у женщин).

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров валсартана у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=0,720$; $p=0,479$) и для AUC_{0-t} ($t=0,844$; $p=0,408$).

Таблица 120.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препаратов валсартана у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1	0,98	0,94	0,89	0,84	0,10	0,11
7	0,95	1,01	0,98	0,92	-0,02	0,09
9	1,11	1,19	1,02	1,00	0,09	0,19
10	1,02	0,99	0,98	1,02	0,04	-0,03
11	0,96	1,10	0,84	0,93	0,12	0,17
12	0,98	1,13	0,83	0,90	0,14	0,23*
13	0,93	0,89	1,03	1,01	-0,10	-0,12
14	1,10	1,15	0,81	0,94	0,28*	0,21*
15	0,99	1,03	1,03	1,00	-0,04	0,03
16	0,94	0,91	1,09	1,20	-0,15	-0,28*
17	1,00	0,99	1,06	1,03	-0,06	-0,03
18	0,88	0,91	0,99	1,05	-0,11	-0,13

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время»

в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, M – мужчины, $Ж$ – женщины, $M-Ж$ – разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (T) и референтного препарата (R), * – значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} валсартана у мужчин и женщин показал, что в 6 из 12 исследований с участием субъектов обоего пола (50%), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам C_{max} и/или AUC_{0-t} (у женщин средние значения C_{max} и/или AUC_{0-t} были выше в 6 исследованиях, в 1 исследовании значения C_{max} и AUC_{0-t} были выше у мужчин) (см. таблицы 121 и 122).

Таблица 121.

Гендерные различия фармакокинетики валсартана (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№1	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	22	2,998	0,452	0,096	-2,123	34	0,041
		женщины	14	3,282	0,261	0,070			
№13	LnC_{max}	мужчины	38	7,941	0,432	0,070	-2,222	78	0,029
		женщины	42	8,144	0,382	0,058			
№17	LnC_{max}	мужчины	40	1,571	0,296	0,046	3,745	86	<0,001
		женщины	48	1,257	0,455	0,065			
	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	40	3,412	0,302	0,047	4,379	86	<0,001
		женщины	48	3,046	0,451	0,065			
№18	LnC_{max}	мужчины	58	8,230	0,490	0,064	-2,922	88	0,004
		женщины	32	8,542	0,472	0,083			
	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	58	10,077	0,494	0,064	-2,771	88	0,007
		женщины	32	10,372	0,463	0,081			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Таблица 122.

Гендерные различия фармакокинетики валсартана (распределение не является нормальным).

		Пол	Количество	Средний ранг	Сумма рангов	U критерий	Z	значимость (двухсторонняя)
№10	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	52	36,4	1893	515	-2,149	0,032
		женщины	28	48,11	1347			
№11	LnC_{max}	мужчины	12	13,25	159	81	-2,114	0,035
		женщины	24	21,13	507			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Таким образом, в половине исследований с участием субъектов обоего пола выявлены гендерные различия ФК валсартана.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для исследований воспроизведённых препаратов валсартана при допущении, что количество

субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 123, в результате проведенных расчетов, в 8 из 12 исследований (67%) получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 123.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов валсартана у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	18	0,91	1,06	0,82	1,08	0,82	0,95	0,72*	0,97
7	44	0,85	1,07	0,90	1,13	0,88	1,09	0,79*	1,06
9	40	0,98	1,26*	0,98	1,43*	0,99	1,05	0,97	1,02
10	40	0,99	1,06	0,95	1,03	0,96	1,00	0,99	1,04
11	18	0,88	1,04	1,01	1,19	0,71*	0,99	0,82	1,05
12	24	0,84	1,14	1,02	1,26*	0,72*	0,97	0,73*	1,11
13	40	0,82	1,06	0,81	0,97	0,90	1,18	0,89	1,14
14	28	0,97	1,25	1,05	1,27*	0,70*	0,94	0,83	1,08
15	34	0,89	1,10	0,92	1,15	0,91	1,17	0,88	1,14
16	34	0,80	1,09	0,79*	1,05	0,98	1,21	1,11	1,29*
17	44	0,94	1,08	0,94	1,05	0,93	1,21	0,92	1,15
18	45	0,77*	1,00	0,82	1,02	0,87	1,11	0,93	1,19

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 5 исследованиях (42%), у женщин в 6 исследованиях (50%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ валсартана, выполнили, используя критерий χ^2 для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 124). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($\chi^2=0,168$; $p>0,05$).

Таблица 124.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований валсартана.

	Биоэквивалентные n=13	Не биоэквивалентные n=11
Мужской пол n=12	7	5
Женский пол n=12	6	6

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты валсартана могут быть включены в Перечень высоковариабельных лекарственных средств (Приложение №3), что требует применения подхода с масштабированием границ БЭ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ валсартана следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Ирбесартан

Ирбесартан – является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II. Максимальная концентрация в крови достигается через 1,5-2 часа, период полувыведения составляет 11-15 ч. У женщин отмечаются более высокие значения концентрации ирбесартана³⁰.

Проведенный анализ 5 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Апровель®, во всех исследованиях изучались дозы 300 мг. Период отмытки в большинстве исследований составил 7 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров фармакокинетики, варьировало от 18 до 32 добровольцев (Приложение №1).

В качестве биоаналитического метода определения ирбесартана в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов НПКО варьировал в диапазоне 5 – 50 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций ирбесартана были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 125 и на рисунке 35 представлены усредненные ФК параметры и усредненный ФК профили.

Таблица 125.

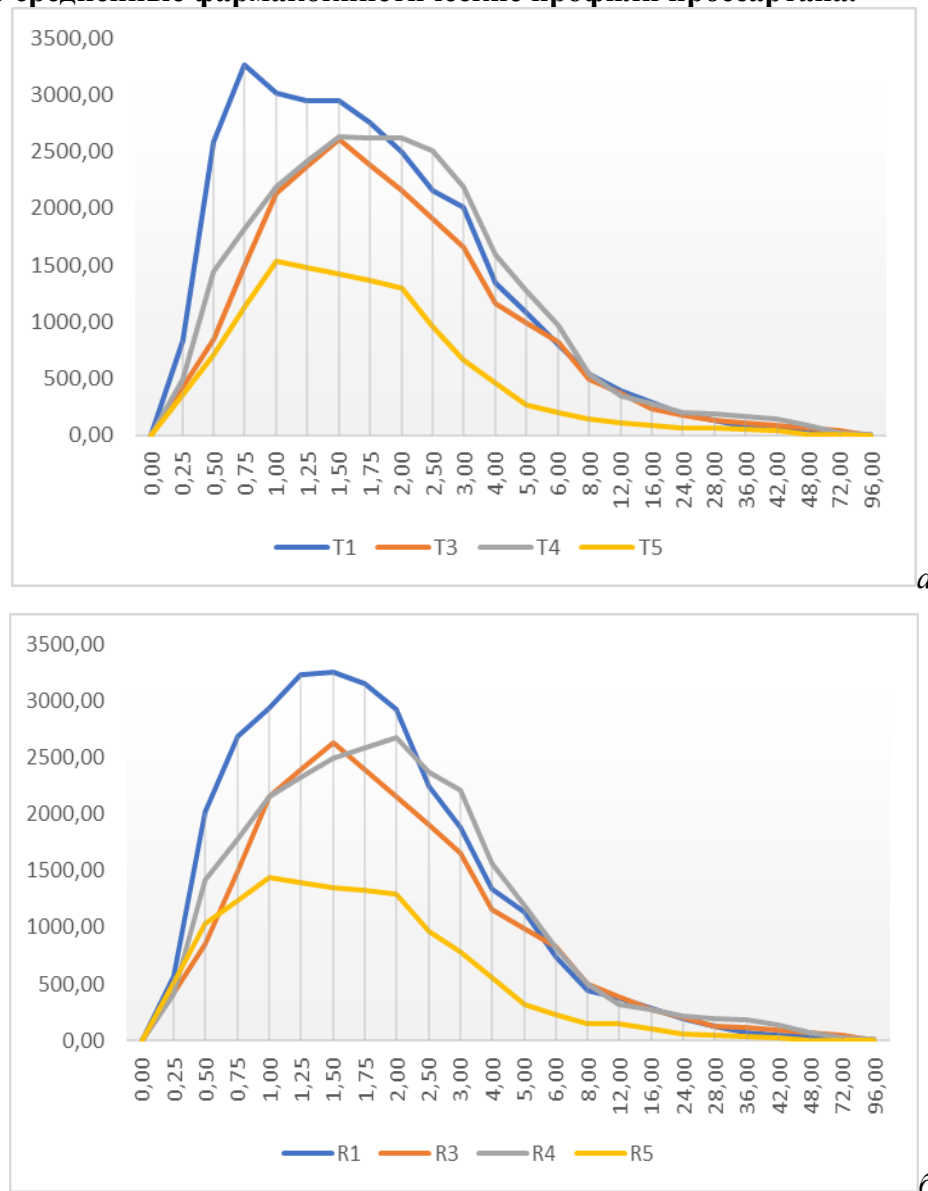
Усредненные фармакокинетические параметры ирбесартана.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	3945,00	3703,49	19924,48	19439,04	1,51	1,57
2	2738,08	2997,48	15250,26	15385,66	1,25	1,63
3	2611,00	2631,00	16582,00	17053,00	1,5	1,5
4	3003,49	2988,95	21638,21	21350,34	1,91	2,0
5	1760,00	1700,00	7260,00	7460,00	1,38	1,45
Mean	2811,51	2804,18	16130,99	16137,61	1,51	1,63
SD	786,28	729,63	5576,59	5356,68	0,25	0,22

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

³⁰ Апровель®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000000000/0000000000/%D0%9B%D0%9F-001260\[2018\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000000000/0000000000/%D0%9B%D0%9F-001260[2018]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

Усредненные фармакокинетические профили ирбесартана.



Примечание: а) фармакокинетические профили исследуемых препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T5 и R1-R5 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ (результаты исследования №2 не вошли в анализ, т.к. имеются только средние значения фармакокинетических параметров).

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} ирбесартана находится в диапазоне 1-2 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне $2800 (\pm 750)$ нг/мл. Аналитическую методику определения ирбесартана следует планировать с учетом НПКО менее $140 (\pm 37,5)$ нг/мл (в рассмотренных исследованиях НПКО был в диапазоне 5 – 50 нг/мл, т.е. условие 5% от C_{max} было выполнено).

Период полувыведения ирбесартана составляет 11-15 часов, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа следует учитывать общую длительность 72 ч (т.к. для препаратов с немедленным высвобождением и быстрой абсорбцией отбор образцов крови более 72 ч не требуется), и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max}

(1-2 ч). Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней.

Ирбесартан не продемонстрировал высокую внутрииндивидуальную вариабельность ни в одном из проанализированных исследований (см. таблицу 126) [55, 372].

Таблица 126.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности ирбесартана.

	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	18,26	20,16
2	20,66	24,68
3	11,73	25,12
4	23,11	15,38
5	14,88	15,56
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	18,17 (19,31)	18,40 (19,56)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Результаты «пулирования» данных 5 исследований ирбесартана показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 18,40% (верхняя граница доверительного интервала 19,56%) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 18,17% (верхняя граница доверительного интервала 19,31%), что говорит о не высокой внутрииндивидуальной вариабельности ирбесартана. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 19%.

Всего в исследованиях ирбесартана в статический анализ были включены данные от 123 субъектов, из которых 106 было мужского пола и соответственно 17 женского пола. Только в 2 исследованиях ирбесартана были включены субъекты обоего пола. Анализ внутрииндивидуальной вариабельности параметров фармакокинетики C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил значений CV_{intra} , превышающих 30%.

Проведен сравнительный анализ параметров ФК C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин после приема ирбесартана. В 1 исследовании были обнаружены статистически значимые гендерные различия параметра AUC_{0-t} - у мужчин средние значения были выше (см. таблицу 127).

Таблица 127.

Гендерные различия фармакокинетики ирбесартана (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	Т критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№4	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	28	10,0041	0,29862	0,05643	2,278	42	0,028
		женщины	16	9,7405	0,47015	0,11754			

Примечание: $\ln$ – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

В 2 исследованиях ирбесартана не были выявлены более высокие значения концентраций

у женщин (как указано в инструкции оригинального препарата). В проанализированных исследованиях большие значения были получены в группе субъектов мужского пола, причем в одном из исследований для параметра AUC_{0-t} различия были статистически значимыми.

Также в этих двух исследованиях не было выявлено случаев наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (разница T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин), симуляционные 90% доверительные интервалы были в установленных границах 80,00-125,00%.

Препараты ирбесартана не являются высоковариабельными, при планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Кандесартан

Кандесартана цилексетил является пролекарством и быстро метаболизируется в ЖКТ в кандесартан. Кандесартан - антагонист рецепторов ангиотензина II, обладает антигипертензивным действием. Время достижения C_{max} для кандесартана составляет 3-4 часа. Период полувыведения кандесартана до 9 часов³¹.

Проведенный анализ 10 исследований БЭ кандесартана показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Атаканд®, изучались различные дозы от 8 до 32 мг. Период отмывки в большей части исследований составил 7 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 18 до 40 добровольцев (Приложение №1).

В качестве биоаналитического метода определения кандесартана использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналита, НПКО варьировал в диапазоне 0,5–5 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций кандесартана были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 128 и на рисунке 36 представлены усредненные ФК параметры и профили «концентрация-время».

Таблица 128.

Усредненные фармакокинетические параметры кандесартана.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	70,86	65,39	655,70	650,09	3,56	3,71
2	69,32	64,88	633,94	591,44	3,86	3,96
3	153,87	134,33	1691,71	1726,65	4,00	4,11

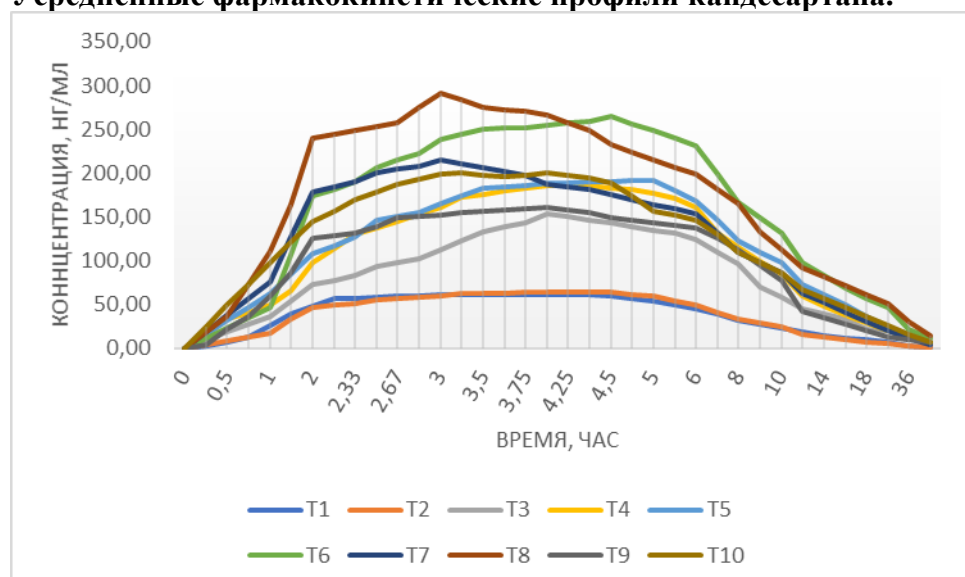
³¹ Атаканд ®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001419581/%D0%9F_N014373_01\[2018\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001419581/%D0%9F_N014373_01[2018]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
4	233,19	221,85	2081,83	2097,69	4,34	4,18
5	222,36	223,62	2453,90	2570,67	4,58	4,31
6	291,47	275,97	3197,06	3109,50	4,14	4,33
7	246,43	247,01	2286,28	2354,23	3,44	3,38
8	351,73	381,72	3390,25	3409,06	3,50	3,02
9	165,02	168,33	1581,23	1608,74	3,92	3,69
10	223,40	229,27	2383,49	2506,00	3,98	3,77
Mean	202,76	201,24	2035,54	2062,41	3,93	3,85
SD	89,89	96,94	927,27	938,58	0,37	0,42

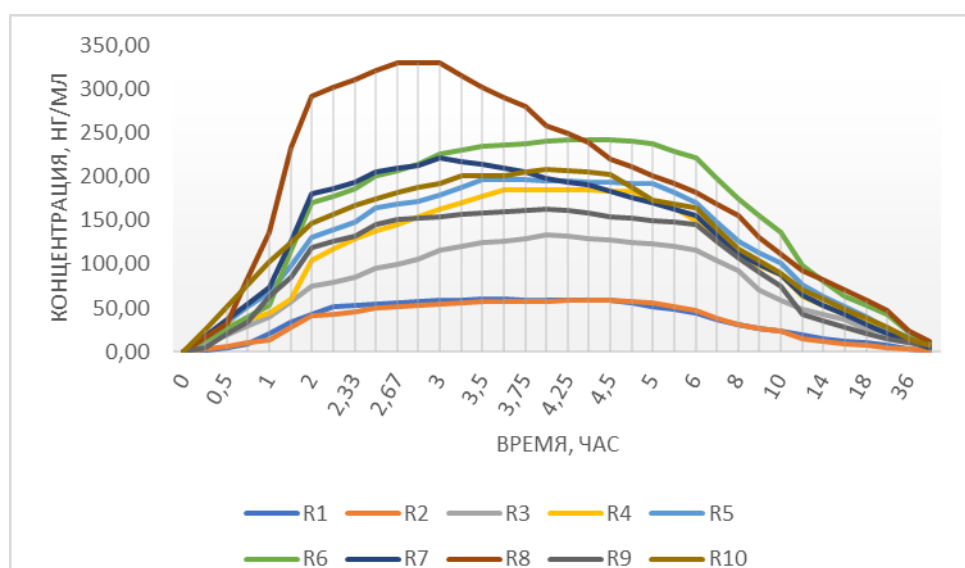
Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 36.

Усредненные фармакокинетические профили кандесартана.



а



б

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов (T); б) фармакокинетические профили препаратов сравнения (R); T1-T10 и R1-R10 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} кандесартана находится в диапазоне 3,5-4 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 200 (± 90) нг/мл в зависимости от изучаемой дозировки.

Аналитическую методику определения кандесартана следует планировать с учетом НПКО менее 5 нг/мл для дозировки 8 мг, менее 8 нг/мл для дозировки 16 мг и менее 13 нг/мл для дозировки 32 мг (в рассмотренных исследованиях НПКО был в диапазоне 0,5 – 5 нг/мл, т.е. условие 5% от C_{max} было выполнено).

Период полувыведения кандесартана, по данным референтного препарата, составляет 9 часов, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность около 36 часов. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 3,5-4 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения может быть менее 7 дней, однако общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях БЭ составляет 7 дней.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности кандесартана представлены в таблице 129 [55, 372]. Высокое значение внутрииндивидуальной вариабельности было выявлено только в одном исследовании.

Таблица 129.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности кандесартана.

№	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	15,83	24,91
2	13,20	16,98
3	9,91	7,92
4	16,51	15,85
5	15,76	23,14
6	12,59	18,45
7	21,42	22,87
8	19,16	25,37
9	4,85	7,24
10	19,43	30,14*
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	16,07 (16,73)	21,61 (22,51)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; * – значения, превышающие 30%.

Результаты «пулирования» данных 10 исследований кандесартана показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 21,61% (верхняя граница доверительного интервала 22,51%) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 16,07% (верхняя граница доверительного интервала 16,73%). Таким образом, можно судить о том, что препараты кандесартана не демонстрируют высокую внутрииндивидуальную вариабельность. Для расчета размера выборки следует ориентироваться

на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 22%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности кандесартана для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 130). Всего в 10 исследованиях кандесартана в статический анализ были включены данные от 268 субъектов, из которых 182 было мужского пола и соответственно 86 женского. В анализ были включены данные из 7 исследований, т.к. в 2 исследованиях участвовали только субъекты мужского пола, в 1 исследовании участвовали только 3 субъекта женского пола, что недостаточно для проведения оценки. В 7 исследованиях кандесартана участвовали 92 субъекта мужского пола и 83 субъекта женского пола (см. таблицу 130). У женщин высокие значения CV_{intra} были выявлены в 1 исследовании, у мужчин значения высокой вариабельности выявлены не были, в связи с чем анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не проводился.

Таблица 130.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности кандесартана у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
3	10	8	7,30	7,38	8,64	13,10	1,18	1,77
4	11	19	13,59	14,35	17,47	16,29	1,29	1,13
5	9	15	22,35	15,40	25,21	15,15	1,13	0,98
7	16	8	19,58	21,80	24,63	23,47	1,26	1,08
8	19	5	25,65	20,47	28,21	13,74	1,10	0,67
9	8	10	7,33	4,88	7,82	5,27	1,07	1,08
10	19	18	25,91	17,85	32,34*	20,91	1,25	1,17
СРЗНАЧ			17,39	14,59	20,62	15,42	1,18**	1,13**
СРГЕОМ			15,47	13,02	18,23	14,17		
МАКС			25,91	21,80	32,34	23,47		
МИН			7,30	4,88	7,82	5,27		
СО			8,04	6,38	9,57	5,87		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Средние значения вариабельности C_{max} в исследованиях были выше у женщин ($20,62 \pm 9,57$ и $17,39 \pm 8,04$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,18, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,684$; $p=0,507$).

В отношении параметра AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция ($15,42 \pm 5,87$ и $14,59 \pm 6,38$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и

мужчинами составило 1,13. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,253$; $p=0,805$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК кандесартана у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Таблица 131 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. Выявлен только 1 случай наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (14%).

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=0,280$; $p=0,784$) и для AUC_{0-t} ($t=0,338$; $p=0,741$).

Таблица 131.
Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препаратов кандесартана у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
3	1,20	1,00	1,14	0,98	0,06	0,02
4	1,10	1,12	1,02	0,94	0,08	0,18
5	0,98	0,95	0,96	0,95	0,02	-0,01
7	1,11	1,01	0,81	0,93	0,30*	0,09
8	0,91	0,97	0,98	1,02	-0,08	-0,05
9	0,96	0,97	0,99	1,00	-0,03	-0,03
10	0,87	0,91	1,11	1,04	-0,24	-0,12

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разницы значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} кандесартана у мужчин и женщин показал, что в 2 из 7 исследований с участием субъектов обоего пола (28%), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам C_{max} и/или AUC_{0-t} (у женщин средние значения C_{max} и/или AUC_{0-t} были выше) (см. таблицы 132 и 133).

Таблица 132.
Гендерные различия фармакокинетики кандесартана (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	Т критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№4	LnC_{max}	мужчины	22	5,150	0,378	0,080	-2,84	58	0,006
		женщины	38	5,454	0,410	0,066			

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№9	LnAUC _{0-t}	мужчины	16	7,316	0,115	0,028	-2,129	34	0,041
		женщины	20	7,410	0,144	0,032			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Таблица 133.

Гендерные различия фармакокинетики кандесартана (распределение не является нормальным).

		Пол	Количество	Средний ранг	Сумма рангов	U критерий	Z	значимость (двухсторонняя)
№4	LnAUC _{0-t}	мужчины	22	19,82	436	183	-3,605	<0,001
		женщины	38	36,68	1394			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Таким образом, в 28% исследований кандесартана с участием субъектов обоего пола выявлены гендерные различия ФК.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы исследований воспроизведённых препаратов кандесартана при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 134, в результате проведенных расчетов, в 5 из 7 исследований (71%) получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 134.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов кандесартана у мужчин и женщин.

		C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
	N	L	U	L	U	L	U	L	U
1	18	1,15	1,252*	0,96	1,05	1,08	1,20	0,91	1,06
2	30	1,04	1,17	1,05	1,19	0,95	1,11	0,88	1,01
3	24	0,88	1,09	0,88	1,02	0,85	1,09	0,88	1,02
4	24	1,01	1,23	0,91	1,13	0,72*	0,92	0,83	1,04
5	24	0,79*	1,03	0,88	1,07	0,86	1,13	0,95	1,09
6	18	0,92	1,00	0,95	1,00	0,94	1,03	0,97	1,03
7	37	0,78*	0,96	0,85	0,98	0,98	1,252*	0,95	1,12

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 3 исследованиях (43%), у женщин в 2 исследованиях (29%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ

кандесартана, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 135). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,63287$; $p>0,05$).

Таблица 135.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований кандесартана.

	Биоэквивалентные n=9	Не биоэквивалентные n=5
Мужской пол n=7	4	3
Женский пол n=7	5	2

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты кандесартана не являются высоковариабельными, при планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Лозартан

Лозартан является и его активный метаболит обладают антигипертензивным действием. Время достижения C_{max} для лозартана составляет 1 час, для метаболита — около 3-4 часов. Период полувыведения лозартана около 2 часов, активного метаболита 6-9 часов³².

Проведен анализ результатов 27 исследований БЭ препаратов лозартана. Все исследования, вошедшие в анализ, были с простым перекрестным дизайном (2 периода, 2 последовательности) с однократным приёмом натошак исследуемых препаратов лозартана.

В большинстве исследований изучались дозировки 50 или 100 мг (максимальные в линейке дозировок), в сравнении с референтным препаратом Козаар®. Длительность забора крови в большинстве исследований составила 36 часов, что укладывается в 4 периода полувыведения ($t_{1/2}$) и для лозартана и для его активного метаболита ($t_{1/2}$ - 2 и 6-9 ч соответственно). В 7 исследованиях определяли только исходное соединение, поэтому в них длительность забора крови была меньше 12-24 ч. Период «отмывки» в большинстве исследований составил 7 дней (Приложение №1).

В 20 из 27 исследований в качестве аналитического метода использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография с масс- или тандемной масс-спектрометрией. НПКО аналитической методики для лозартана варьировал от 1 до 50 нг/мл, но наиболее часто находился в диапазоне 1-5 нг/мл. Для активного метаболита этот диапазон был 1,2-50 нг/мл (Приложение №1).

³²Козаар®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001418814/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-010617_08\[2019\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001418814/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-010617_08[2019]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

В результате анализа значений концентраций лозартана и его метаболита были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблицах 136 и 137 представлены усредненные ФК параметры лозартана и активного метаболита. На рисунках 37 и 38 представлены ФК профили «концентрация время» лозартана и его активного метаболита.

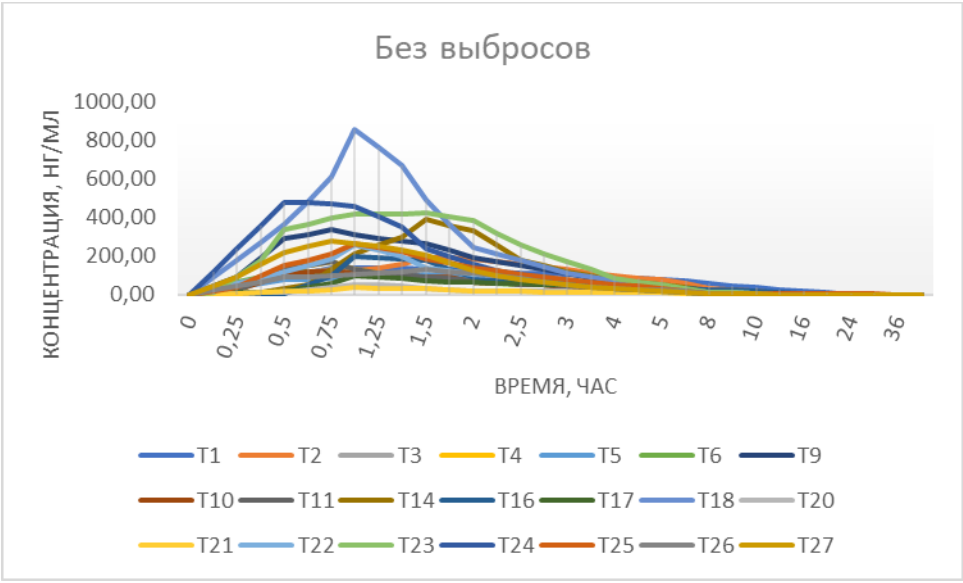
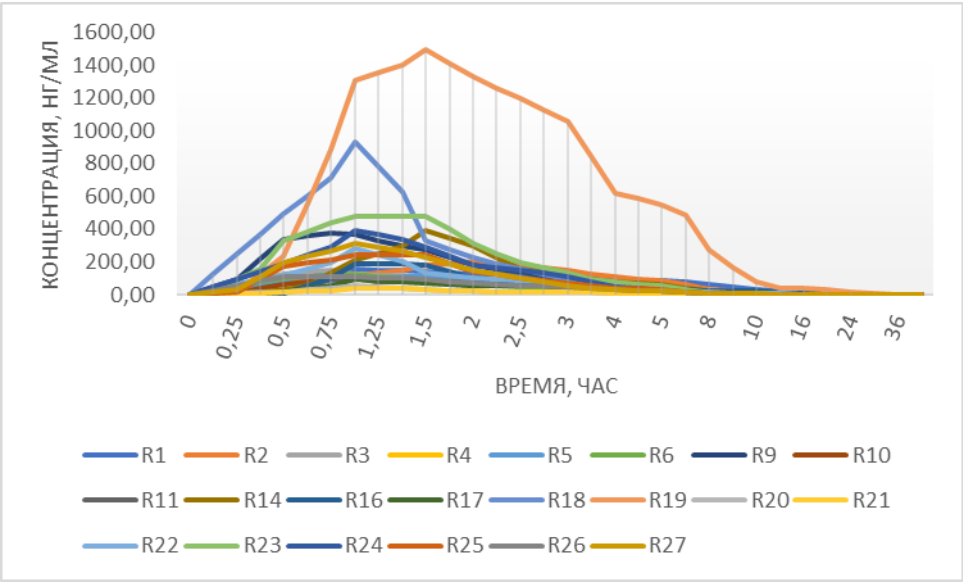
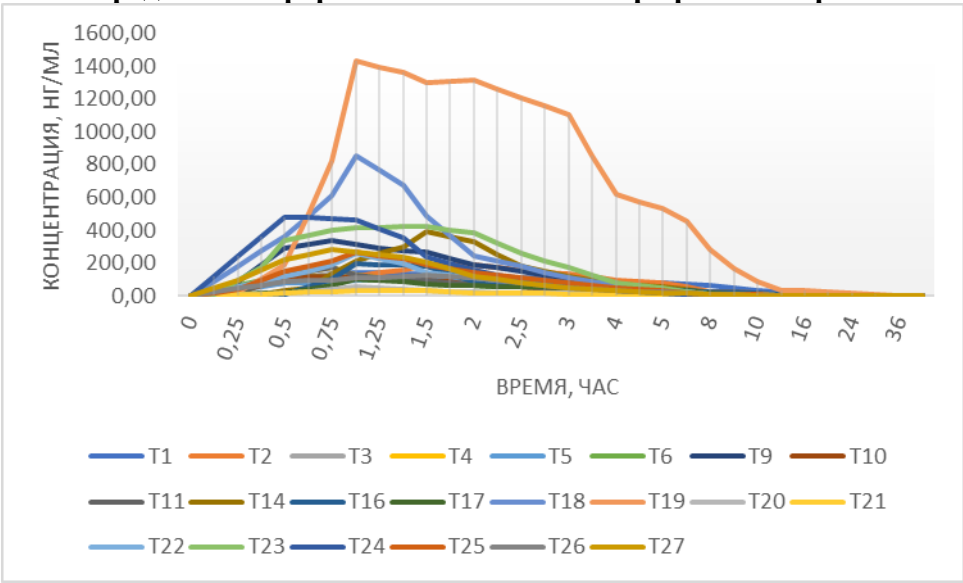
Таблица 136.

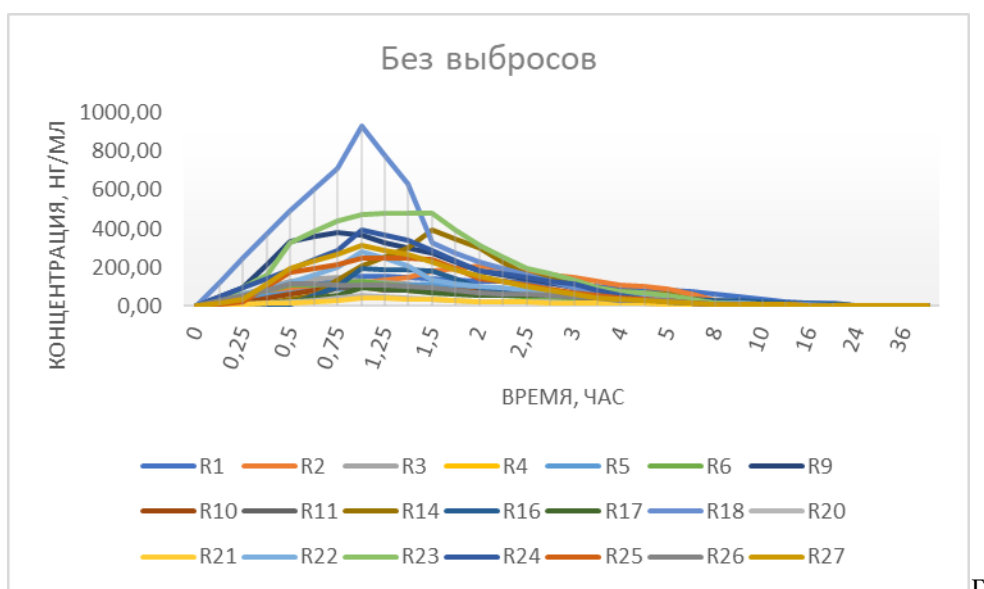
Усредненные фармакокинетические параметры лозартана.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	166,95	182,34	873,24	896,09	1,06	0,98
2	235,05	233,13	771,42	807,85	1,73	1,81
3	217,31	228,28	434,40	408,94	1,41	1,25
4	203,64	168,25	389,21	361,64	1,18	1,71
5	158,52	169,59	406,62	420,03	1,61	1,47
6	187,68	183,27	325,74	314,66	1,27	1,21
7	218,48	230,28	354,04	355,44	0,80	0,92
8	575,20	535,77	990,07	965,02	1,08	1,16
9	508,90	563,39	843,04	861,28	1,33	1,17
10	178,58	169,45	300,67	307,30	0,85	1,17
11	203,64	168,25	393,86	362,96	1,18	1,71
12	263,55	283,07	492,59	493,62	НД	НД
13	508,25	510,78	750,48	765,34	1,13	1,20
14	419,81	422,09	890,60	888,50	1,67	1,54
16	207,45	201,17	547,72	565,45	1,10	1,13
17	105,69	101,54	350,18	358,46	1,06	1,31
18	947,71	934,54	1384,47	1371,55	1,08	1,00
19	1653,83*	1627,00*	6320,74*	6479,98*	1,59	1,57
20	53,90	52,87	144,70	145,19	0,99	1,00
21	39,46	43,42	132,02	136,35	1,25	1,23
22	278,54	292,52	586,14	600,89	1,10	1,17
23	840,21	821,21	1244,67	1202,33	1,50	1,34
24	625,17	617,06	873,74	819,01	0,89	1,42
25	370,08	360,96	667,36	649,63	1,15	1,04
26	201,92	189,89	389,33	347,82	1,08	1,15
27	399,74	406,90	570,76	623,70	0,94	0,96
Mean	324,62**	323,67**	604,28**	600,30**	1,20	1,26
SD	231,07**	228,85**	320,01**	318,08**	0,26	0,25

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; НД – нет данных (отчет не полный, установить данные не возможно); * – результаты измерений, не подпадающие под общее распределение (выбросы) по причине удвоенной дозировки в сравнении с остальными исследованиями; ** – значения рассчитаны без учёта «выбросов».

Усредненные фармакокинетические профили лозартана.





Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов (Т); б) фармакокинетические профили препаратов сравнения (R); в) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов (Т) без выбросов; г) фармакокинетические профили препаратов сравнения (R) без выбросов; Т1-Т27 и R1-R27 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} лозартана находится в диапазоне 1-1,5 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне $320 (\pm 230)$ нг/мл.

Аналитическую методику определения лозартана следует планировать с учетом НПКО менее $16 (\pm 11,5)$ нг/мл (в рассмотренных исследованиях НПКО был в диапазоне 1 – 50 нг/мл, т.е. правило 5% от C_{max} было не соблюдено в ряде исследований).

Период полувыведения лозартана, по данным референтного препарата, составляет 2 часа, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность около 8-10 часов. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 1-1,5 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения может быть менее 7 дней, однако общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях БЭ составляет 7 дней.

Таблица 137.

Усредненные фармакокинетические параметры активного метаболита лозартана.

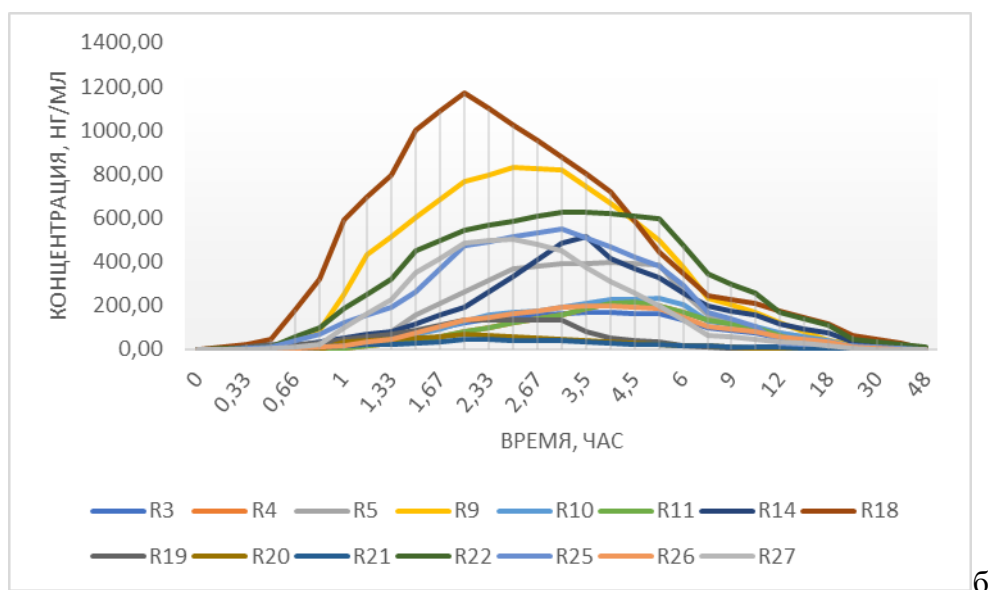
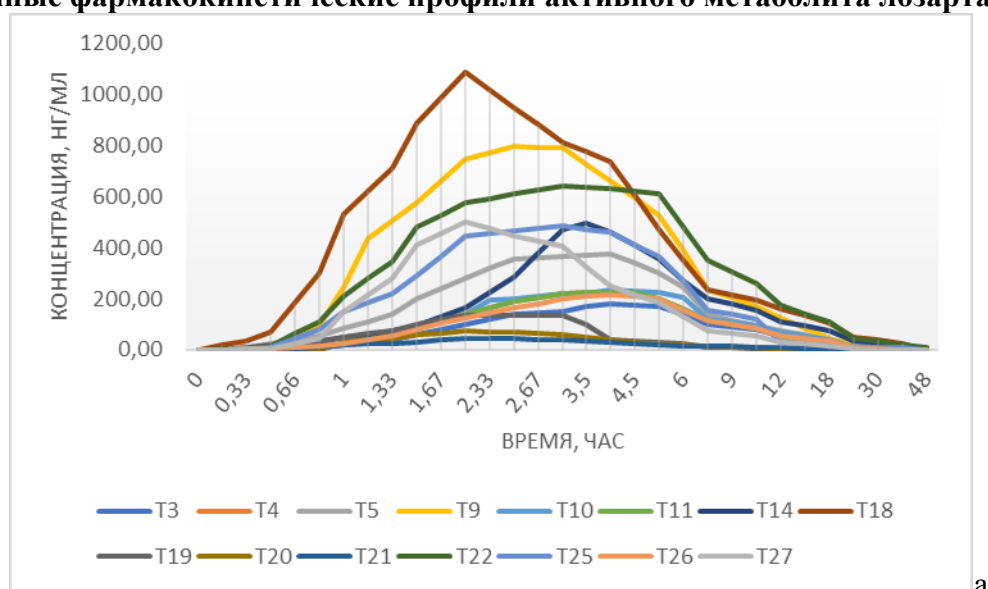
№	C_{max} Т, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} Т, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} Т, ч	t_{max} R, ч
3	202,93	200,75	1499,69	1442,88	4,01	3,81
4	256,04	248,24	1901,04	1869,52	4,03	4,64
5	533,25	523,04	2961,24	3049,98	3,75	3,67
7	292,20	303,64	2029,32	2086,96	3,28	3,28
8	834,43	835,70	4738,43	4638,98	2,48	2,61
9	988,31	974,91	5338,80	5320,45	2,78	2,66
10	255,89	258,85	1955,33	1992,21	4,33	4,52
11	256,04	248,24	1901,04	1869,52	4,03	4,64
13	648,32	609,63	3717,52	3687,76	2,03	2,77
14	557,95	579,98	3827,77	3867,93	3,50	3,27
18	1180,88*	1235,29*	6453,88	6820,57	2,40	2,08

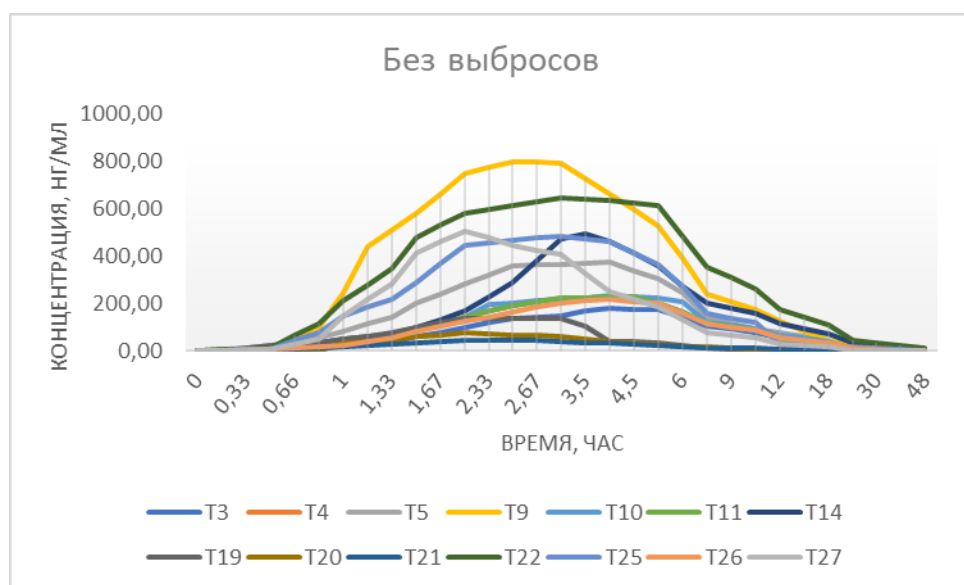
№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
19	185,79	180,88	454,22	436,05	2,48	2,42
20	76,53	69,88	285,53	302,96	1,97	1,42
21	46,28	46,38	229,95	232,17	2,44	2,38
22	807,10	795,95	6561,38	6414,03	3,52	2,75
25	609,75	648,58	3739,88	3747,05	2,94	2,71
26	230,00	222,54	1874,90	1763,89	4,08	3,92
27	615,75	618,06	2039,42	2093,65	2,17	2,44
Mean	435,09**	433,25**	2861,63	2868,70	3,12	3,11
SD	284,14**	283,69**	1954,18	1977,64	0,80	0,92

Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; * – результаты измерений, не подпадающие под общее распределение (выбросы) по причине удвоенной дозировки в сравнении с остальными исследованиями; ** – значения рассчитаны без учёта «выбросов».

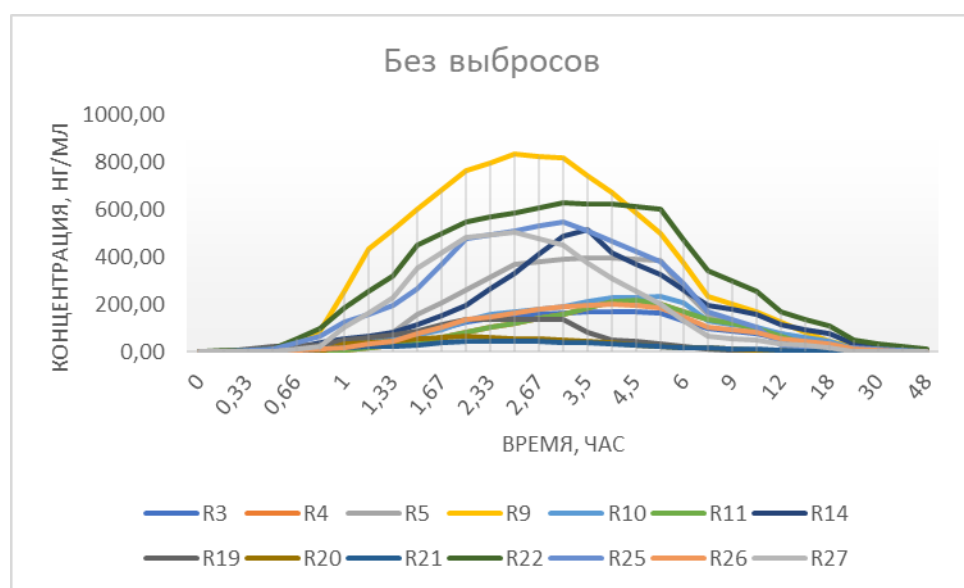
Рисунок 38.

Усредненные фармакокинетические профили активного метаболита лозартана.





В



Г

Примечание: а) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов (Т); б) фармакокинетические профили препаратов сравнения (R); в) фармакокинетические профили воспроизведенных препаратов (Т) без выбросов; г) фармакокинетические профили препаратов сравнения (R) без выбросов; Т3-Т27 и R3-R27 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} активного метаболита лозартана находится в диапазоне 2-4 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 430 (± 280) нг/мл.

Аналитическую методику определения активного метаболита лозартана следует планировать с учетом НПКО менее 21,5 (± 14) нг/мл (в рассмотренных исследованиях НПКО был в диапазоне 1,2 – 50 нг/мл, т.е. в ряде исследований правило 5% от C_{max} было не соблюдено).

Период полувыведения метаболита лозартана, по данным референтного препарата и данным литературы, составляет 6-9 часов [247], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением следует учитывать общую длительность около 36 часов. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 2-4 часов. Период отмывки с учетом длительности

периода полувыведения может быть менее 7 дней, однако общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях БЭ составляет 7 дней.

В таблицах 138 и 139 приведены результаты анализа ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} лозартана и его активного метаболита с целью определения их внутрииндивидуальной вариабельности [55, 57, 372]. Показано, что в 13 исследованиях была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} исходного соединения. Таким образом, лозартан с высокой частотой (48%) демонстрировал высокую вариабельность по исходному соединению. Анализ внутрииндивидуальной вариабельности активного метаболита не выявил случаев высокой вариабельности.

Таблица 138.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности лозартана.

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	24	6,63	7,39
2	24	6,46	7,28
3	40	18,39	46,41*
4	18	9,29	33,67*
5	18	8,80	10,16
6	24	27,38	47,87*
7	25	15,95	27,38
8	44	13,18	31,07*
9	72	16,00	40,28*
10	30	14,25	28,11
11	18	9,09	33,67*
12	56	20,19	35,37*
13	36	16,85	41,42*
14	24	12,62	23,07
15	48	13,14	40,44*
16	24	5,46	7,02
17	18	10,38	19,51
18	24	20,56	23,38
19	24	8,41	6,84
20	18	8,46	8,59
21	24	7,20	23,03
22	24	22,84	28,26
23	54	12,87	41,80*
24	18	18,20	39,65*
25	24	11,15	22,71
26	24	18,34	36,22*
27	24	18,84	25,43
CV_{pooled}, % (верхняя граница ДИ)		15,22 (15,57)	32,42 (33,19)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность).

Таблица 139.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности активного метаболита лозартана.

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
3	40	14,16	14,63
4	18	19,37	33,00*
5	18	9,46	11,22
7	25	8,54	11,16
8	44	9,23	14,83
9	72	9,21	16,42
10	30	14,51	11,96
11	18	9,08	16,51
13	36	17,54	20,95
14	24	11,11	12,35
15	48	7,93	13,42
18	24	15,98	24,62
19	24	18,02	8,75
20	18	5,77	17,55
21	24	6,98	17,15
22	24	21,43	27,18
25	24	10,08	15,79
26	24	16,71	21,55
27	24	16,90	18,45
CV_{pooled}, % (верхняя граница ДИ)		13,02 (13,38)	17,43 (17,91)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; НД – нет данных (в указанных исследованиях оценивалось только исходное соединение); * – значения, превышающие 30% (высокая вариабельность).

Результаты оценки взвешенного среднего значения CV_{intra} 27 исследований по исходному соединению показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 32,42% (верхняя граница доверительного интервала 33,19%) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 15,22% (верхняя граница доверительного интервала 15,57). Для активного метаболита лозартана соответствующие значения были 17,43% (верхняя граница доверительного интервала 17,91%) и 13,02% (верхняя граница доверительного интервала 13,38%).

Таким образом, можно судить, что исходное соединение во многих исследованиях демонстрировало высокую вариабельность C_{max} (среднее взвешенное значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности всех исследований составило 33%). Вариабельность активного метаболита лозартана значительно меньше, однако, согласно актуальным требованиям, подтверждение БЭ следует проводить по исходному соединению. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 33%.

В 27 исследованиях в ФК анализ были включены данные от 802 субъектов, причем большую часть из них составили субъекты мужского пола - 78% (628 мужчин и 174 женщины).

В 14 исследованиях, т.е. в более чем в 50% случаев, не включались субъекты женского пола (см. таблицу 140).

В результате преобразования данных 13 из 27 исследований лозартана, в которых принимали участие субъекты обоего пола (162 мужского пола и 174 женского), были рассчитаны значения $CV_{intra} C_{max}$ и AUC_{0-t} отдельно для мужчин и женщин. Получены высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} по исходному соединению в 6 исследованиях (46% исследований) (см. таблицу 140) [57]. Высокие значения вариабельности у мужчин встречались чаще, чем у женщин (6 и 3 исследования соответственно). Для активного метаболита вариабельность была менее 30% во всех исследованиях (см. таблицу 142), поэтому анализ связи гендерных различий с выявлением высокой внутрииндивидуальной вариабельности не проводился.

Различия внутрииндивидуальной вариабельности исходного соединения у мужчин и женщин:

- по параметру C_{max} более высокие значения наблюдались у мужчин (в 9 исследованиях отношение Ж/М было < 1);
- по параметру AUC_{0-t} , наоборот, более высокие значения наблюдались у женщин (в 8 исследованиях отношение Ж/М было > 1).

Таблица 140.

Внутрииндивидуальная вариабельность лозартана у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
5	7	11	10,67	6,66	9,94	9,21	0,93	1,38
6	12	12	59,04*	29,97	41,22*	29,94	0,70	1,00
9	36	36	47,53*	14,99	32,47*	17,36	0,68	1,16
17	6	12	15,94	6,14	20,61	10,98	1,29	1,79
18	13	11	27,20	25,40	18,60	14,60	0,68	0,57
19	15	9	8,21	7,65	4,36	10,00	0,53	1,31
20	5	13	4,81	10,44	8,80	7,80	1,83	0,75
21	13	11	20,83	7,65	23,73	7,10	1,14	0,93
22	9	15	30,84*	22,61	26,81	23,19	0,87	1,03
24	10	8	49,71*	14,40	24,96	18,53	0,50	1,29
25	12	12	23,75	13,43	21,68	9,23	0,91	0,69
26	15	9	32,27*	16,78	38,03*	22,21	1,18	1,32
27	9	15	30,94*	23,23	18,44	14,24	0,60	0,61
СРЗНАЧ			27,83	15,33	22,28	14,95	0,91**	1,06**
СРГЕОМ			22,54	13,48	19,17	13,58		
МАКС			59,04	29,97	41,22	29,94		
МИН			4,81	6,14	4,36	7,10		
СО			16,57	7,85	10,90	6,97		

Примечание: в таблице приведены данные исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М – мужчины; Ж – женщины; Ж/М – отношение

значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, *СРЗНАЧ* – среднее арифметическое значение, *СРГЕОМ* – среднее геометрическое значение, *МАКС* – максимальное значение, *МИН* – минимальное значение, *СО* – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у субъектов одного пола.

Средние значения вариабельности C_{max} исходного соединения в исследованиях лозартана были выше у мужчин ($27,83 \pm 16,57$ и $22,28 \pm 10,90$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 0,91, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=1,008$; $p=0,324$).

В отношении параметра AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция ($15,33 \pm 6,97$ и $14,95 \pm 7,85$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,06, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=0,131$; $p=0,897$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК лозартана, оцениваемой по исходному соединению, у женщин незначительно выше, чем у мужчин для параметра AUC_{0-t} и наоборот для параметра C_{max} , однако, различия статистически не значимы.

В 46% исследований у мужчин и 23% у женщин наблюдались высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} . Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров, изученных в исследованиях БЭ лозартана, мы выполнили, используя критерий χ^2 для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 141). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не выявил статистически значимых различий ($\chi^2=1,529$; $p>0,05$).

Таблица 141.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности лозартана.

	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров более 30% n=17	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров менее 30% n=9
Мужской пол n=13	7	6
Женский пол n=13	10	3

Примечание: n – количество наблюдений.

В отношении метаболита более высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности и C_{max} , и AUC_{0-t} наблюдались у мужчин (отношение Ж/М было < 1) (см. таблицу 142) [57]. Однако значений CV_{intra} , превышающих 30%, выявлено не было. В соответствии с этим анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не проводился.

Таблица 142.

Внутрииндивидуальная вариабельность метаболита лозартана у мужчин и женщин.

№	М		Ж		Ж/М	Ж/М
	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
5	11,21	11,25	11,85	9,17	1,06	0,82
9	19,24	8,58	12,84	9,79	0,67	1,14
18	27,96	17,70	22,82	15,56	0,82	0,88
19	10,78	19,26	4,90	16,31	0,45	0,85
20	23,52	8,48	12,28	4,25	0,52	0,50
21	18,43	7,86	15,96	5,80	0,87	0,74
22	26,58	14,33	26,98	22,92	1,02	1,60
25	17,35	8,65	14,90	11,30	0,86	1,31
26	19,57	17,37	23,71	12,88	1,21	0,74
27	18,10	23,04	18,29	10,95	1,01	0,48
СРЗНАЧ	19,27	13,65	16,45	11,89	0,85*	0,91*
СРГЕОМ	18,46	12,70	15,01	10,74	0,81	
МАКС	27,96	23,04	26,98	22,92	1,21	
МИН	10,78	7,86	4,90	4,25	0,45	

Примечание: в таблице приведены данные исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола и изучался метаболит лозартана; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC – площадь под кривой «концентрация-время», М – мужчины, Ж – женщины; * – значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у субъектов одного пола.

Средние значения вариабельности C_{max} метаболита в исследованиях лозартана были выше у мужчин ($19,27 \pm 5,68$ и $16,45 \pm 6,63$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 0,85, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=1,002$; $p=0,320$).

В отношении параметра AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция ($13,65 \pm 7,86$ и $11,89 \pm 4,25$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 0,91, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=0,724$; $p=0,478$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК препаратов лозартана, оцениваемой по активному метаболиту, у мужчин незначительно выше,

чем у женщин для параметров C_{max} и AUC_{0-t} , однако, различия статистически не значимы.

Для оценки взаимосвязи «пол - готовая ЛФ» рассчитали отношения средних значений ФК параметров воспроизведенных и референтных препаратов (T/R для AUC_{0-t} и C_{max}) у мужчин и женщин (см. таблицы 143 и 144) [57].

Таблица 143.

Данные об отношении геометрических средних лозартана у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
5	0,99	0,98	0,93	0,97	0,01	0,06
6	0,93	0,98	0,90	1,03	-0,05	0,03
9	0,83	0,93	0,88	0,97	-0,04	-0,05
17	0,95	0,90	1,11	1,02	-0,12	-0,16
18	1,02	1,01	0,98	0,97	0,05	0,04
19	1,01	0,98	1,02	0,95	0,03	-0,01
20	1,06	1,06	1,01	0,97	0,09	0,05
21	0,88	0,97	0,94	0,96	0,01	-0,06
22	1,00	1,07	1,06	0,97	0,10	-0,06
24	0,86	0,96	1,17	1,12	-0,16	-0,31*
25	0,94	1,02	1,11	0,97	0,05	-0,17
26	0,87	1,05	1,24	1,10	-0,04	-0,36*
27	1,00	1,00	1,06	0,91	0,09	-0,06

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М – мужчины; Ж – женщины; T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R); * - значения, превышающие пороговое значение $\pm 0,2$.

Таблица 144.

Данные об отношении геометрических средних метаболита лозартана у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
5	1,031	0,964	0,998	1,006	-0,04	0,03
9	0,918	0,948	1,034	1,014	-0,07	-0,12
18	1,072	0,811	0,962	0,959	-0,15	0,11
19	1,036	1,033	1,041	1,115	-0,08	-0,01
20	1,322	0,993	1,019	0,923	0,07	0,30*
21	0,991	1,004	1,001	0,974	0,03	-0,01
22	1,213	1,204	0,954	0,947	0,26*	0,26*
25	0,894	1,035	0,960	0,964	0,07	-0,07
26	0,922	1,013	1,074	1,062	-0,05	-0,15
27	0,938	1,051	1,074	0,984	0,07	-0,14

Примечание: в таблице приведены данные исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола и изучался метаболит лозартана; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М – мужчины; Ж – женщины; T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R); * - значения, превышающие пороговое значение $\pm 0,2$.

Таким образом, можно судить, что в проанализированных исследованиях лозартана выявлены 2 случая наличия взаимосвязи «пол – готовая ЛФ» по исходному соединению и 3

случая по активному метаболиту.

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров исходного соединения у мужчин и женщин выявил статистически значимые различия для C_{max} ($t=-2,297$; $p=0,031$), для AUC_{0-t} ($U=72,000$; $p=0,545$) различия были статистически не значимы. Оценка для параметра AUC_{0-t} проводилась с помощью критерия Манна-Уитни, в связи с отсутствием признаков нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова.

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров активного метаболита лозартана у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=0,477$; $p=0,639$) и AUC_{0-t} ($t=0,301$; $p=0,767$).

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} лозартана у мужчин и женщин показал, что в 7 из 13 исследований с участием субъектов обоего пола (54%), были обнаружены статистически значимые различия по параметрам C_{max} и/или AUC_{0-t} (у женщин средние значения C_{max} были выше во всех 7 исследованиях, AUC_{0-t} был выше в 3 исследованиях) (см. таблицы 145 и 146).

Таблица 145.

Гендерные различия фармакокинетики лозартана (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№6	LnAUC _{0-t}	мужчины	24	5,896	0,498	0,101	3,006	46	0,004
		женщины	24	5,431	0,571	0,116			
№ 9	LnC _{max}	мужчины	72	5,906	0,627	0,073	-4,943	142	<0,0001
		женщины	72	6,355	0,446	0,052			
	LnAUC _{0-t}	мужчины	72	6,478	0,409	0,048	-5,673	142	<0,0001
		женщины	72	6,843	0,360	0,042			
№19	LnC _{max}	мужчины	30	7,361	0,151	0,027	-2,125	46	0,039
		женщины	18	7,446	0,097	0,022			
№26	LnC _{max}	мужчины	30	4,972	0,465	0,084	-2,388	46	0,021
		женщины	18	5,348	0,622	0,146			
	LnAUC _{0-t}	мужчины	30	5,620	0,361	0,066	-3,424	46	0,001
		женщины	18	6,062	0,531	0,125			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Таблица 146.

Гендерные различия фармакокинетики лозартана (распределение не является нормальным).

		Пол	Количество	Средний ранг	Сумма рангов	U критерий	Z	значимость (двухсторонняя)
№ 18	LnC _{max}	мужчины	26	20,35	529	178	-2,235	0,025
		женщины	22	29,41	647			
№24	LnAUC _{0-t}	мужчины	20	15,35	307	97	-2,006	0,046

		Пол	Количество	Средний ранг	Сумма рангов	U критерий	Z	значимость (двухсторонняя)
		женщины	16	22,44	359			
№25	LnAUC _{0-t}	мужчины	24	28,75	690	186	-2,103	0,035
		женщины	24	20,25	486			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} активного метаболита лозартана у мужчин и женщин показал, что в 5 из 10 исследований с участием субъектов обоего пола (50%) были обнаружены статистически значимые различия по параметрам C_{max} и AUC_{0-t} (у женщин средние значения были выше) (см. таблицы 147 и 148).

Таблица 147.

Гендерные различия фармакокинетики метаболита лозартана (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№5	LnC _{max}	мужчины	14	6,546	0,483	0,12913	4,568	34	<0,0001
		женщины	22	5,835	0,437	0,09329			
	LnAUC _{0-t}	мужчины	14	8,139	0,379	0,101	2,553	34	0,015
		женщины	22	7,758	0,469	0,100			
№18	LnC _{max}	мужчины	26	-0,026	0,355	0,069	-2,611	46	0,012
		женщины	22	0,264	0,415	0,088			
	LnAUC _{0-t}	мужчины	26	1,787	0,223	0,043	-2,215	46	0,032
		женщины	22	1,946	0,275	0,058			
№25	LnC _{max}	мужчины	24	6,196	0,330	0,067	-3,026	46	0,004
		женщины	24	6,523	0,415	0,084			
	LnAUC _{0-t}	мужчины	24	8,043	0,310	0,063	-1,855	46	0,07
		женщины	24	8,249	0,446	0,091			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Таблица 148.

Гендерные различия фармакокинетики метаболита лозартана (распределение не является нормальным).

		Пол	Количество	Средний ранг	Сумма рангов	U критерий	Z	значимость (двухсторонняя)
№9	LnC _{max}	мужчины	72	51,83	3732	1104	-5,945	<0,0001
		женщины	72	93,17	6708			
	LnAUC _{0-t}	мужчины	72	54,86	3950	1322	-5,074	<0,0001
		женщины	72	90,14	6490			
№26	LnAUC _{0-t}	мужчины	30	20,83	625	160	-2,343	0,019
		женщины	18	30,61	551			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

В таблице 149 представлены смоделированные 90% доверительные интервалы для 13 исследований воспроизведённых препаратов лозартана при допущении, что количество

субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки [57]. Как видно из таблицы, в результате проведенных расчетов, в 6 из 13 исследований получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %. При этом в 4 из этих 6 исследований была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность как при анализе на общей популяции, так и при анализе данных отдельно субъектов мужского и женского пола.

В связи с этим можно предположить, что имеются гендерные различия в ФК исходного соединения лозартана, которые могут оказать влияние на результаты исследований БЭ, т.к. согласно требованиям к оценке БЭ следует анализировать исходное соединение.

Таблица 149.

Смоделированные 90% доверительные интервалы у мужчин и женщин лозартана.

	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
	L	U	L	U	L	U	L	U
5	93,45	105,78	94,07	101,65	87,76	98,49	91,86	102,23
6	71,30*	122,61	85,07	113,78	74,08*	109,71	89,51	119,67
9	72,93*	93,84	89,45	97,21	80,14	95,64	92,36	101,69
17	86,95	104,56	86,57	92,98	98,80	125,28*	95,33	108,28
18	89,69	116,89	89,66	114,88	89,41	107,34	89,83	103,75
19	97,38	105,63	94,71	102,16	99,87	104,28	90,57	99,99
20	102,72	108,63	99,83	112,68	95,80	106,11	92,94	101,76
21	79,18*	97,13	93,32	100,66	83,60	105,44	92,90	99,67
22	86,29	116,34	96,09	119,90	93,22	121,05	86,94	109,09
24	65,43*	113,07	88,27	104,29	101,04	134,52*	100,78	124,81
25	83,84	105,76	95,52	109,06	100,08	123,77	92,44	101,28
26	74,78*	102,16	97,12	114,56	102,96	148,22*	98,44	122,36
27	86,35	116,54	89,51	112,36	96,67	115,89	85,14	97,98

Примечание: в таблице приведены данные исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * - значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 5 исследованиях (38,5%), у женщин в 4 исследованиях (30,8%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ препаратов лозартана, выполнили, используя критерий χ^2 для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 150). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($\chi^2=0,170$; $p>0,05$).

Таблица 150.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований лозартана.

	Биоэквивалентные n=17	Не биоэквивалентные n=9
Мужской пол n=13	8	5
Женский пол n=13	9	4

Примечание: n – количество наблюдений.

Таблица 151.

Смоделированные 90% доверительные интервалы у мужчин и женщин метаболита лозартана.

	C_{max} М		AUC_{0-t} М		C_{max} Ж		AUC_{0-t} Ж	
	L	U	L	U	L	U	L	U
5	96,66	110,08	90,32	102,92	93,18	106,90	95,39	106,12
9	87,02	96,79	92,54	97,08	99,81	107,20	98,66	104,20
18	93,58	122,83	74,37*	88,52	86,07	107,61	88,80	103,52
19	98,18	109,22	94,00	113,58	101,64	106,70	102,89	120,82
20	115,47	151,27*	94,49	104,27	94,88	109,40	90,05	94,62
21	90,48	108,45	96,56	104,36	92,52	108,27	94,61	100,20
22	106,58	138,09*	112,18	129,21*	83,63	108,77	84,65	105,94
25	82,12	97,41	99,15	108,01	89,23	103,35	91,12	101,88
26	83,79	101,54	92,99	110,33	95,62	120,58	99,61	113,12
27	85,83	102,55	93,91	117,66	98,18	117,53	93,20	103,86

Примечание: в таблице приведены данные исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала. Жирным шрифтом выделены значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

В отношении метаболита лозартана не эквивалентные результаты были получены в 3 исследованиях (30%) в популяции мужчин, у женщин неэквивалентные результаты выявлены не были (см. таблицу 151). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности препаратов лозартана, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 152). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,10526$; $p>0,05$).

Таблица 152.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований активного метаболита лозартана.

	Биоэквивалентные n=17	Не биоэквивалентные n=3
Мужской пол n=10	7	3
Женский пол n=10	10	0

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты лозартана могут быть включены в Перечень высоковариабельных

лекарственных средств (Приложение №3), что требует применения подхода с масштабированием границ БЭ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ лозартана следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Олмесартан

Олмесартана медоксомил является пролекарством, он быстро превращается в олмесартан, который блокирует рецепторы ангиотензина II. Максимальная концентрация достигается через 2 часа после приема внутрь, период полувыведения олмесартана после многократного приема составляет 10-15 часов³³.

В анализ вошли данные двух исследований воспроизведённых препаратов олмесартана медоксомила. В исследованиях был использован стандартный простой перекрёстный дизайн с приемом препаратов натощак у здоровых добровольцев. Препаратом сравнения был референтный препарат Кардосал®, изучались дозы 20 и 40 мг. Период отмывки в исследованиях был 14 и 7 дней, длительность отбора образцов крови была до 48 часов, количество субъектов в исследованиях составило 24 в одном и 20 в другом. В качестве аналитического метода в первом исследовании использовали ВЭЖХ УФ (НПКО 25 нг/мл), во втором – ВЭЖХ МС/МС (НПКО 2 нг/мл).

В результате анализа значений концентраций олмесартана были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 153 и на рисунке 39 представлены усредненные ФК параметры и усредненный ФК профили.

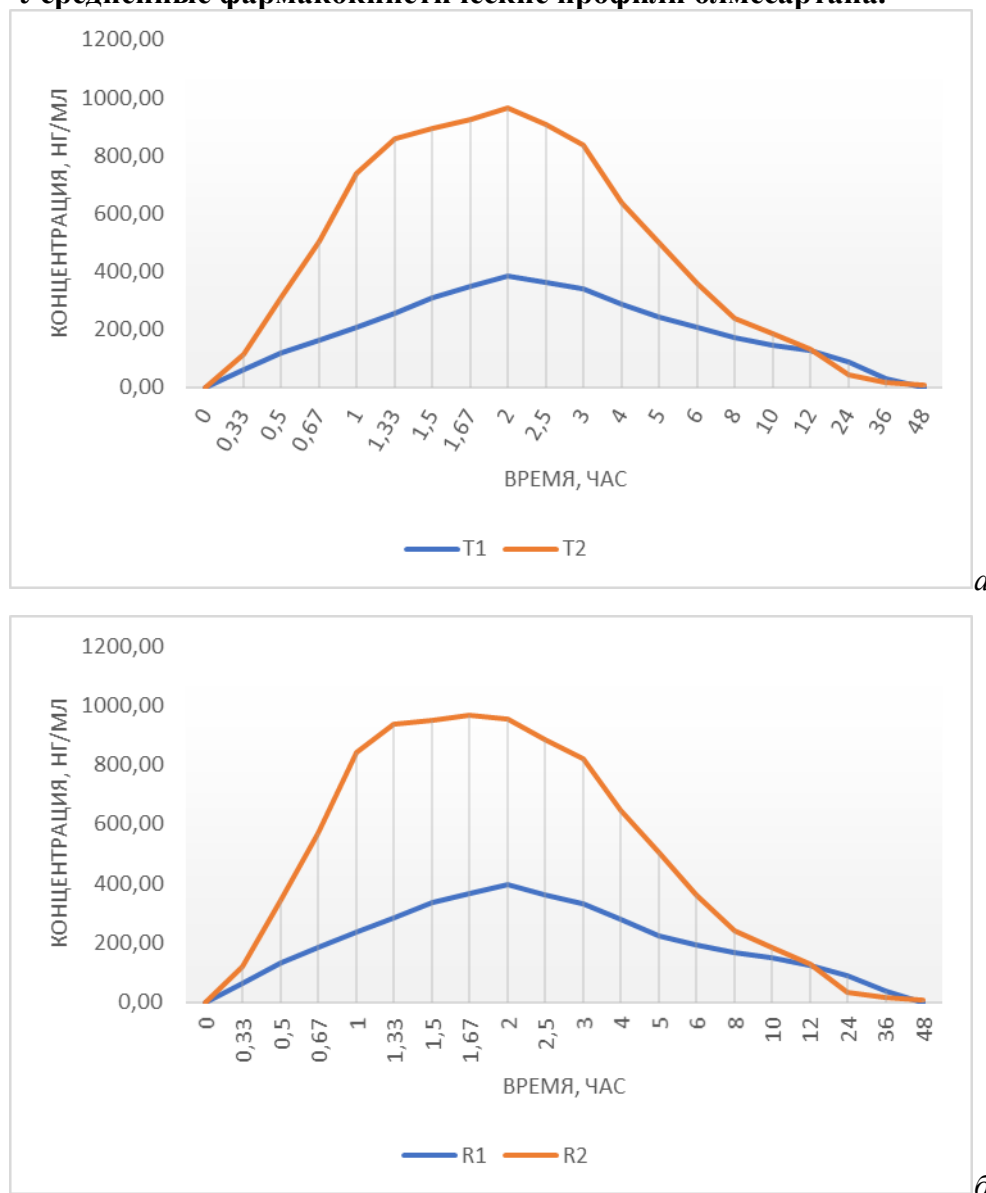
Таблица 153.

Усредненные фармакокинетические параметры олмесартана.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	394,21	405,68	4524,71	4547,10	1,92	1,88
2	1021,68	1018,05	6539,27	6537,71	2,03	1,96
Mean	707,94	711,87	5531,99	5542,40	1,98	1,92
SD	443,69	433,01	1424,51	1407,57	0,08	0,06

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

³³ Кардосал®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001414948/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-000628_10\[2019\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001414948/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-000628_10[2019]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

Усредненные фармакокинетические профили олмесартана.

Примечание: а) фармакокинетические профили исследуемых препаратов (Т1 и Т2); б) фармакокинетические профили препаратов сравнения (R1 и R2).

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} олмесартана находится в районе 2 часов после приема, значения C_{max} находились на уровне 400 нг/мл для дозировки 20 мг и 1000 нг/мл для дозировки 40 мг.

Аналитическую методику определения олмесартана следует планировать с учетом НПКО менее 20 нг/мл или 50 нг/мл (в рассмотренных исследованиях НПКО был в диапазоне 2 – 25 нг/мл, т.е. условие 5% от C_{max} было выполнено).

Период полувыведения олмесартана составляет 10-15 часов [264, 333, 334], поэтому при выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч (т.к. для препаратов с немедленным высвобождением и быстрой абсорбцией отбор образцов крови более 72 ч не требуется), и более частый отбор образцов крови

в диапазоне времени достижения C_{max} (около 2 ч). Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности для C_{max} были 8,83% и 14,38%, для AUC_{0-t} - 6,91% и 11,96%. Данные научных публикаций результатов исследований биоэквивалентности препаратов, содержащих олмесартана медоксомил, подтверждают наши предположения о невысокой вариабельности препаратов олмесартана (см. таблицу 154) [55, 372].

Таблица 154.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности олмесартана.

Источник	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
Фармакокинетика и биоэквивалентность двух препаратов олмесартана 20 мг [272]	39	15,17	15,24
Публичный отчет голландского регулятора с оценкой исследования биоэквивалентности олмесартана ³⁴	39	19,00	25,00
Фармакокинетические характеристики и биоэквивалентность олмесартана медоксомила/гидрохлоротиазида у здоровых Корейских добровольцев [242]	40	14,90	19,62
Публичный отчет датского регулятора с оценкой исследования биоэквивалентности олмесартана ³⁵	30	10,89	13,14
Публичный отчет испанского регулятора с оценкой исследования биоэквивалентности олмесартана ³⁶	36	16,44	18,81

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

«Пулирование» объединенных данных результатов 2 исследований поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и 5 исследований, по данным научных публикаций, олмесартана медоксомила продемонстрировали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 17,87% (верхняя граница доверительного интервала 18,66%) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 14,71% (верхняя граница доверительного интервала 15,36%). Таким образом, препараты олмесартана медоксомила можно считать не высоковариабельными, для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 19%.

Всего в исследованиях олмесартана в статистический анализ были включены данные от 44 субъектов, из которых 34 было мужского пола и соответственно 10 женского пола. Из двух исследований только в одном исследовании участвовали субъекты обоего пола. В связи с

³⁴ Public Assessment Report Olmesartan medoxomil. EU-procedure number: NL/H/3128/001-003/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3128_001_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

³⁵ Public Assessment Report Olmesartan medoxomil. EU-procedure number: DK/H/2520/001-003/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2520_003_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

³⁶ Public Assessment Report Olmesartan/Hydrochlorothiazide. EU-procedure number: ES/H/0322/001-004/DC. [Электронный ресурс] // Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. URL: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/80738/IPE%2080738.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).

недостаточным количеством данных анализ взаимосвязи «пол - готовая ЛФ» (разности отношений геометрических средних T/R ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин), влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров и на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, не проводился.

Проведен сравнительный анализ параметров ФК C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин после приема олмесартана. Были обнаружены статистически значимые гендерные различия обоих параметров - у женщин средние значения были выше (см. таблицу 155).

Таблица 155.

Гендерные различия фармакокинетики олмесартана (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№2	LnC_{max}	мужчины	20	6,788	0,234	0,052	-2,973	38	0,005
		женщины	20	7,004	0,223	0,050			
	$LnAUC_{0-t}$	мужчины	20	8,656	0,298	0,066	-2,676	38	0,011
		женщины	20	8,855	0,144	0,032			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

В данном исследовании показано наличие статистически значимых различий для обоих ФК параметров у мужчин и женщин после приема воспроизведённого препарата (см. таблицу 156). Для референтного препарата статистически значимых различий C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявлено (см. таблицу 157).

Таблица 156.

Фармакокинетические различия воспроизведенного препарата олмесартана.

		N	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	знач. (двухсторонняя)
LnC_{max}	мужчины	10	6,777	0,280	0,088	-2,250	0,037
	женщины	10	7,017	0,185	0,058		
$LnAUC_{0-t}$	мужчины	10	8,626	0,313	0,099	-2,439	0,025
	женщины	10	8,882	0,109	0,034		

Таблица 157.

Фармакокинетические различия референтного препарата олмесартана.

		N	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	знач. (двухсторонняя)
LnC_{max}	мужчины	10	6,799	0,194	0,061	-1,844	0,082
	женщины	10	6,991	0,266	0,084		
$LnAUC_{0-t}$	мужчины	10	8,687	0,297	0,093	-1,297	0,211
	женщины	10	8,828	0,174	0,055		

Таким образом, для воспроизведенного ЛП показаны статистически значимые различия у мужчин и женщин.

Из двух исследований только в одном исследовании участвовали субъекты обоего пола. В связи с недостаточным количеством данных анализ взаимосвязи «пол - готовая ЛФ» (разности отношений геометрических средних T/R фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин), влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров и на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, не проводился.

В одном исследовании БЭ препаратов олмесартана, с участием субъектов обоего пола, выявлены статистически значимые различия параметров C_{max} и AUC_{0-t} - у женщин средние значения были выше.

Препараты олмесартана не являются высоковариабельными, при планировании и оценке результатов исследований БЭ следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Телмисартан

Телмисартан - современное антигипертензивное лекарственное средство, из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II. Быстро всасывается после приема внутрь, период полувыведения более 20 часов. Имеются гендерные различия C_{max} и AUC (выше у женщин), также показана не линейность ФК (особенно для C_{max}) при приеме различных дозировок³⁷.

Проведен анализ результатов 7 исследований БЭ. Во всех исследованиях БЭ изучалась дозировка телмисартана - 80 мг. В качестве препарата сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Микардис® в соответствующей дозировке^{37,38}.

Все исследования были выполнены с простым перекрестным дизайном, в двух периодах, двух последовательностях, при однократном приеме исследуемого препарата и препарата сравнения натошак. Количество здоровых добровольцев в исследованиях варьировало от 36 до 85. В большинстве исследований длительность забора образцов крови для ФК анализа была 72 ч или более (Приложение №1). Среднее время достижения максимальной концентрации исследуемого и референтного препаратов составило $1,33 \pm 0,50$ и $1,12 \pm 0,44$, соответственно (см. таблицу 158) [76].

В проанализированных исследованиях для определения концентраций телмисартана использовался аналитический метод — высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с масс-спектрометрической детекцией, тандемной масс-спектрометрической и

³⁷ Микардис®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000000000/%D0%9F_N015387_01\[2013\]_3.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000000000/%D0%9F_N015387_01[2013]_3.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

³⁸ Summary of product characteristics Micardis®. [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/micardis-epar-product-information_en.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

флуориметрической детекцией. В зависимости от использованного аналитического метода НПКО варьировал от 0,5 до 10 нг/мл (Приложение №1).

Таблица 158.

Усредненные фармакокинетические параметры телмисартана.

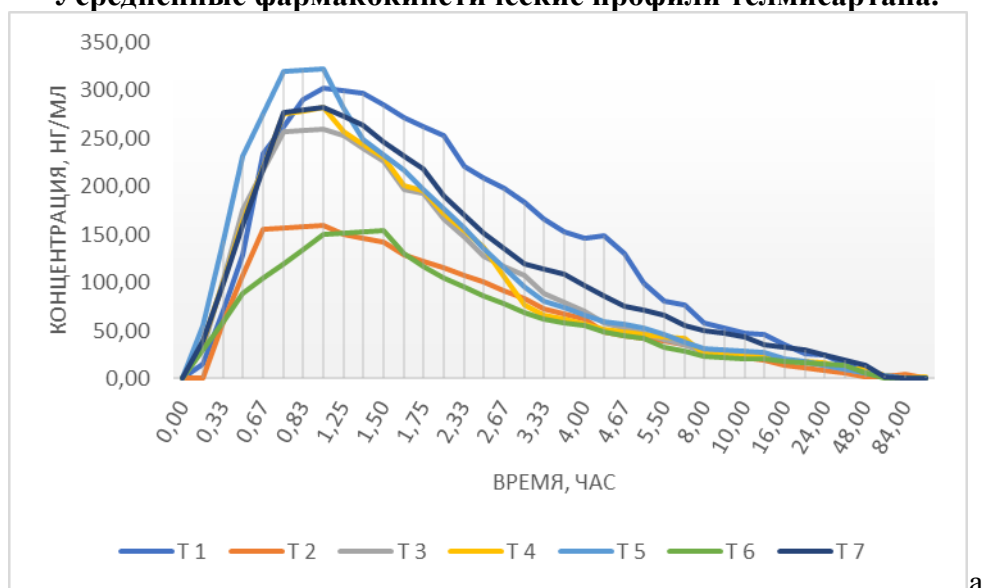
№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
1	424,93	440,65	2107,95	2133,27	1,62	1,27
2	205,78	222,67	1051,73	1177,79	1,16	1,22
3	346,96	342,63	1336,65	1333,19	1,07	0,98
4	366,92	383,36	1541,57	1474,95	1,12	0,99
5	416,12	453,44	1509,57	1535,73	1,07	0,99
6	216,68	218,09	1211,51	1233,05	1,33	1,28
7	357,65	351,03	1922,12	1816,98	1,17	1,09
Mean	333,58	344,55	1525,87	1529,28	1,15	1,12
SD	88,53	94,42	377,66	341,64	0,57	0,14

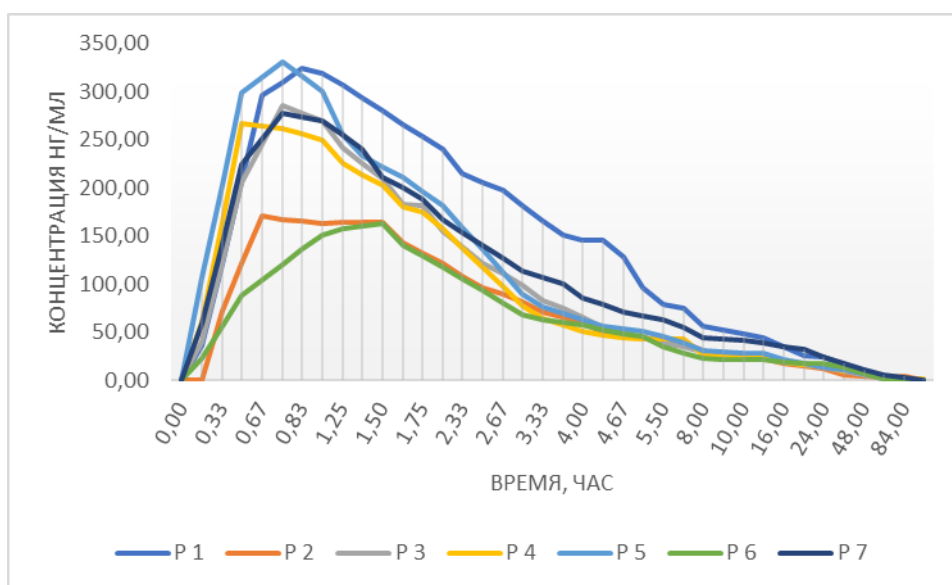
Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Усредненные значения концентраций телмисартана после приема исследуемых и референтных препаратов всеми субъектами, включенными в рассмотренные исследования, объединили и привязали к смоделированному графику времени отбора проб крови (объединены все не дублирующиеся точки отбора). Соответствующие ФК профили представлены на рисунке 40 [76]. По горизонтальной оси указаны объединенные временные точки всех семи проанализированных исследований, по вертикальной оси указаны концентрации телмисартана в указанных временных точках.

Рисунок 40.

Усредненные фармакокинетические профили телмисартана.





б

Примечание: а) фармакокинетические профили исследуемых препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T7 и P1-P7 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} телмисартана находится в диапазоне 1-1,5 часа после приема, средние значения C_{max} находились на уровне 340 (± 90) нг/мл.

Аналитическую методику определения телмисартана следует планировать с учетом НПКО менее 17 ($\pm 4,5$) нг/мл (в рассмотренных исследованиях НПКО был в диапазоне 0,5 – 10 нг/мл, т.е. условие 5% от C_{max} было выполнено).

Период полувыведения телмисартана составляет 20 часов [332], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа следует учитывать общую длительность 72 ч (т.к. для препаратов с немедленным высвобождением и быстрой абсорбцией отбор образцов крови более 72 ч не требуется), и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} (1-1,5 ч). Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения может быть менее 7 дней, однако общепринятый минимальный период отмывки в исследованиях биоэквивалентности составляет 7 дней.

Анализ исследований БЭ телмисартана показал, что телмисартан демонстрировал высокую внутрииндивидуальную вариабельность C_{max} в 6 из 7 исследований. Данные внутрииндивидуальной вариабельности представлены в таблице 159 [55, 76, 372].

Таблица 159.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности телмисартана.

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	85	21,94	43,27*
2	36	21,86	32,72*
3	40	27,79	33,67*
4	59	25,24	48,35*
5	60	29,88	48,64*
6	50	19,06	29,07

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
7	40	34,39*	55,34*
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		25,69 (26,57)	42,89 (44,45)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность).

Результаты «пулирования» данных 7 исследований телмисартана показали, что значение $CV_{pooled} C_{max}$ составило 42,89% (верхняя граница доверительного интервала 44,45%) и $CV_{pooled} AUC_{0-t}$ составило 25,69% (верхняя граница доверительного интервала 26,57%), что говорит о высокой внутрииндивидуальной вариабельности телмисартана. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 45%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности телмисартана для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 160). Всего в исследования телмисартана были включены 370 субъектов. Субъекты женского ($n=58$) пола были включены всего в 2 исследования телмисартана. В остальных 5 исследованиях включали только субъектов мужского пола ($n=312$), что, по-видимому, связано с наличием гендерных различий в ФК телмисартана (в 3 и 2 раза большие значения C_{max} и AUC_{0-t} у женщин, соответственно).

Анализ 2 исследований с участием субъектов обоего пола показал, что высокая внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и у мужчин, и у женщин, в то время как высокая внутрииндивидуальная вариабельность AUC_{0-t} была обнаружена в 1 исследовании у женщин.

Таблица 160.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности телмисартана у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
4	31	28	39,02*	22,87	56,07*	27,75	1,43	1,21
5	30	30	43,89*	24,15	50,42*	38,87*	1,14	1,60
СРЗНАЧ			41,46	23,52	53,25	33,31	1,29**	1,41**
СРГЕОМ			41,39	23,51	53,17	32,84		
СО			3,44	0,90	4,00	7,86		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Средние значения вариабельности по 2 исследованиям телмисартана были выше у женщин ($53,25 \pm 4,00$ и $41,46 \pm 3,44$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,29, что говорит о большей внутрииндивидуальной вариабельности у женщин. В отношении параметра

AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция (средние значения $33,31 \pm 7,86$ и $23,52 \pm 0,90$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,41. Выявленные различия внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин были статически не значимы ($t=-3,162$; $p=0,087$ и $t=-1,750$; $p=0,326$, соответственно).

Отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ с участием субъектов обоего пола не выявил случаев клинически значимой разницы отношений средних T/R.

Также для 2 исследований телмисартана провели сравнительный анализ ФК у мужчин и женщин. Сравнительный анализ средних логарифмированных значений ФК параметров C_{max} и AUC_{0-t} показал, что в 2 исследованиях с участием субъектов обоего пола, были обнаружены статистически значимые различия - у женщин средние значения были выше (см. таблицу 161).

Таблица 161.
Гендерные различия фармакокинетики телмисартана (распределение близко к нормальному).

		Пол	Количество	Среднее	Станд. отклонение	Станд. средняя ошибка	T критерий	Степени свободы	значимость (двухсторонняя)
№4	$\text{Ln}C_{max}$	мужчины	62	5,257	0,658	0,083	-6,102	116	<0,0001
		женщины	56	6,026	0,711	0,095			
	$\text{Ln}AUC_{0-t}$	мужчины	62	6,895	0,779	0,099	-3,205	116	0,002
		женщины	56	7,296	0,545	0,072			
№5	$\text{Ln}C_{max}$	мужчины	60	5,224	0,640	0,082	-8,078	118	<0,0001
		женщины	60	6,224	0,713	0,092			
	$\text{Ln}AUC_{0-t}$	мужчины	60	6,955	0,637	0,082	-2,512	118	0,013
		женщины	60	7,280	0,771	0,099			

Примечание: Ln – натуральный логарифм; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Таким образом, можно судить, что ФК телмисартана статистически значимо отличается у мужчин и женщин, что подтверждает данные оригинального лекарственного препарата, однако наши наблюдения не позволили подтвердить 2-3 кратное превышение C_{max} и AUC_{0-t} у женщин. Внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК C_{max} и AUC_{0-t} у женщин также была выше, чем у мужчин, однако, различия оказались статистически не значимы.

Симуляционные расчёты 90% доверительных интервалов для C_{max} и AUC_{0-t} отдельно у мужчин и женщин, для 2 исследований телмисартана с участием субъектов обоего пола, показали не эквивалентные (не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %) результаты в группе мужчин в каждом исследовании (в одном для C_{max} и в одном для AUC_{0-t}).

Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров и на частоту результатов выявления

доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, не проводился, в связи с недостаточным количеством данных для анализа.

Препараты телмисартана могут быть включены в Перечень высоковариабельных лекарственных средств (Приложение №3), что требует применения подхода с масштабированием границ БЭ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ телмисартана следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

3.4.2. Препараты с узким терапевтическим диапазоном

Вальпроевая кислота

Вальпроевая кислота является противоэпилептическим средством. Время достижения максимальной концентрации после приема внутрь пролонгированных таблеток – $6,58 \pm 2,23$ часа, после приема гранул с пролонгированным высвобождением – 7 часов, для ЛФ немедленного и отсроченного высвобождения значения t_{max} не приведены^{39,40}. Период полувыведения после приема вальпроевой кислоты в лекарственной форме сироп и гранул с пролонгированным высвобождением составляет 12-17 часов⁴¹, после приема пролонгированных таблеток и таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой – 15-17 часов⁴², после приема. Для препаратов вальпроевой кислоты описан порядок проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

Проведенный анализ 9 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения в большинстве исследований был референтный препарат Депакин® Хроно, изучались различные дозы от 300 до 500 мг. Одно исследование было проведено для ЛФ сироп для дозировки 600 мг, одно исследование проведено в состоянии добровольцев после приема пищи. Период отмывки более чем в половине исследований составил 7 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 15 до 24 добровольцев. Во всех исследованиях в крови определяли исходное вещество. В качестве

³⁹ Депакин®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001447282/%D0%9F_N012595_01\[2019\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001447282/%D0%9F_N012595_01[2019]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

⁴⁰ Депакин® Энтерик. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001446359/%D0%9F_N013995_01\[2019\]_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001446359/%D0%9F_N013995_01[2019]_1.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

⁴¹ Депакин® Хроносфера. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001446775/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-005197_08\[2019\]_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001446775/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-005197_08[2019]_1.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

⁴² Депакин® Хроно. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000000000/%D0%9F_N013004_01\[2019\]_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000000000/%D0%9F_N013004_01[2019]_1.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

биоаналитического метода определения аналитов в исследованиях использовали ВЭЖХ МС/МС аналитов или газовую хроматографию, НПКО варьировал в диапазоне 0,469 нг/мл до 1 мкг/мл (1000 нг/мл) (Приложение №1).

Многие исследования вальпроевой кислоты в лекарственных формах с модифицированным высвобождением были проведены без учета актуальных требований к сравнительным ФК исследованиям [56]. Исследования были проведены только натошак и только для одной дозировки.

В результате анализа значений концентраций вальпроевой кислоты были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 162 представлены усредненные ФК параметры. Из-за значительных различий в точности определения аналитов таблица разделена на две части в зависимости от значений НПКО аналитического метода. В первой части приведены данные исследований с измерениями концентраций вальпроевой кислоты в нг/мл, во второй части - в мкг/мл. По аналогии представлены графики усредненных ФК профилей на рисунке 41.

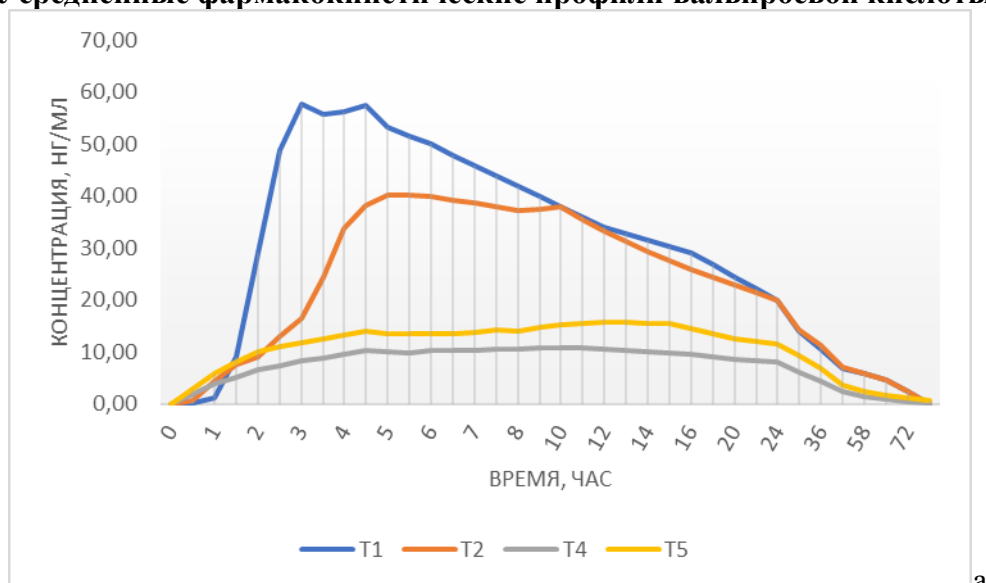
Таблица 162.

Усредненные фармакокинетические параметры вальпроевой кислоты.

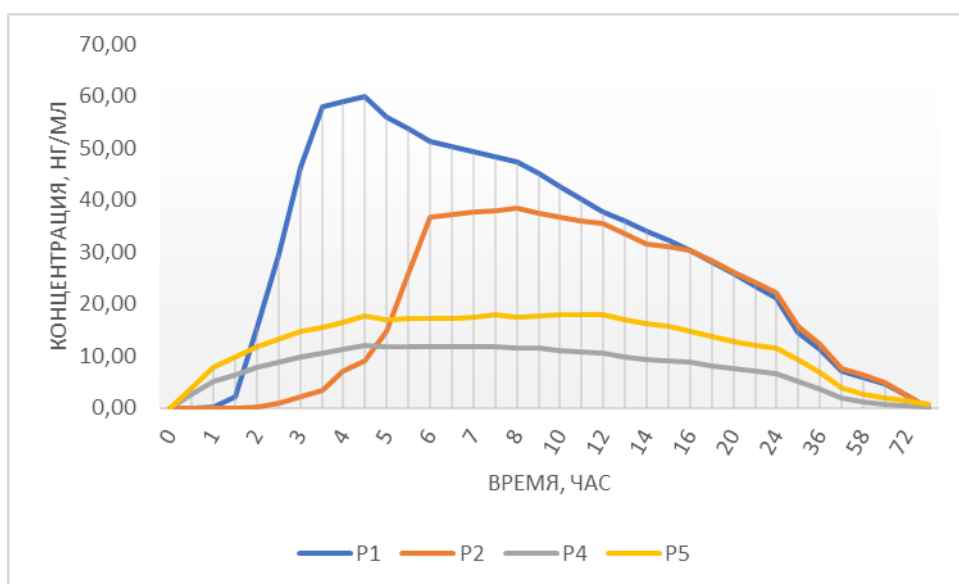
№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	66,81**	66,48**	1137,56**	1177,36**	3,10**	3,67**
2	51,38	51,58	1006,76	991,36	5,69	7,27
4	11,60	12,85	356,69	283,19	8,75	6,94
5	17,85	19,13	550,72	603,18	12,00	8,97
Mean	36,91	37,51	762,93	763,77	8,81***	7,73***
SD	26,50	25,71	369,62	399,83	3,16***	1,09***
№	C_{max} T, мкг/мл	C_{max} R, мкг/мл	AUC_{0-t} T, мкг*ч/мл	AUC_{0-t} R, мкг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
3	66,10*	67,89*	1025,56*	1022,17*	1,92*	1,75*
6	24,65	25,29	751,45	732,11	9,00	7,79
7	38,12	34,65	1147,30	1047,75	10,46	8,42
8	42,13	38,63	1110,79	1135,98	7,25	6,75
9	19,59	18,77	508,60	471,81	9,29	7,88
Mean	38,12	37,05	908,74	881,96	9,00***	7,71***
SD	18,19	18,92	272,14	274,93	1,33***	0,70***

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; * - значения получены для ЛФ немедленного высвобождения; ** - значения получены для ЛФ с отсроченным высвобождением; *** - в расчеты не включены значения исследований №1 и №3 (в связи с отличным высвобождением действующего вещества из ЛФ).

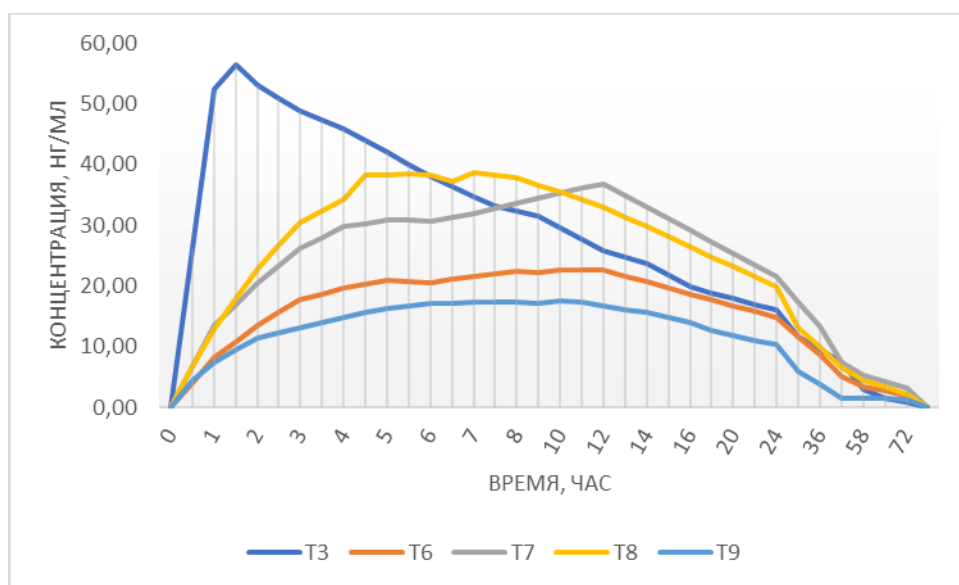
Усредненные фармакокинетические профили вальпроевой кислоты.



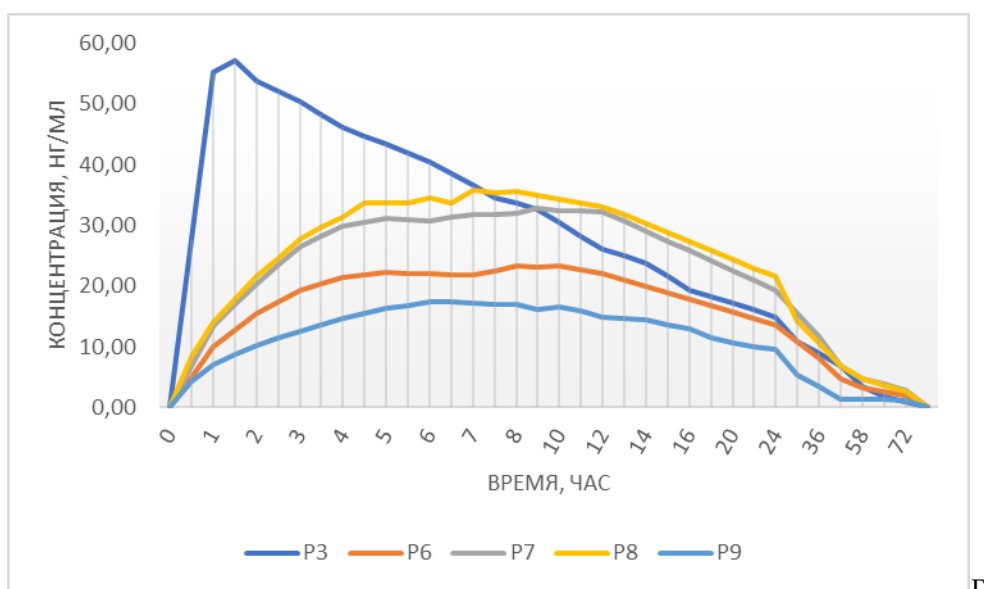
а



б



в



Примечание: а) фармакокинетические профили для исследуемых препаратов (концентрации в нг/мл) в исследованиях 1,2,4,5; б) фармакокинетические профили для препаратов сравнения (концентрации в нг/мл) в исследованиях 3,6-9; в) фармакокинетические профили для исследуемых препаратов (концентрации в мкг/мл) в исследованиях 1,2,4,5; г) фармакокинетические профили для препаратов сравнения (концентрации в мкг/мл) в исследованиях 3,6-9; T1-T9 и P1-P9 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} вальпроевой кислоты находится в районе 1,8 часов после приема ЛФ с немедленным высвобождением, 3,3 часа после приема ЛФ с отсроченным высвобождением и в районе 7-10 после приема пролонгированных ЛФ.

Средние значения C_{max} ЛФ немедленного и отсроченного высвобождения находились на уровне 66 нг/мл (метод ГХ) и 66 мкг/мл (метод ВЭЖХ) соответственно. Средние значения C_{max} ЛФ с пролонгированным высвобождением находились на уровне 37 нг/мл (метод ГХ) и 37 (метод ВЭЖХ) мкг/мл соответственно.

Аналитическую методику определения вальпроевой кислоты следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования - НПКО при ГХ менее 3,3 нг/мл и 3,3 мкг/мл при ВЭЖХ для ЛФ немедленного и отсроченного высвобождения. Для ЛФ пролонгированного высвобождения НПКО менее 1,85 нг/мл при ГХ и 1,85 мкг/мл при ВЭЖХ.

Период полувыведения вальпроевой кислоты составляет 12-17 часов [324], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным, отсроченным и пролонгированным высвобождением следует учитывать общую длительность 72 ч. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 1,8 ч для препаратов немедленного высвобождения, около 3,3 ч для препаратов с отсроченным высвобождением и 7-10 часов для препаратов пролонгированного высвобождения. Период отмытки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 7 дней.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности представлены в таблице 163, и демонстрируют, что ни в одном исследовании не была обнаружена высокая вариабельность

хотя бы одного из ФК параметров.

Таблица 163.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности вальпроевой кислоты.

№	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	4,37	9,44
2	4,83	9,19
3	5,27	10,23
4	15,61	9,99
5	22,91	12,76
6	12,47	6,93
7	9,44	8,93
8	10,27	19,09
9	16,79	8,81
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	12,44 (13,06)	10,90 (11,44)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

Полученные значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности вальпроевой кислоты были «пулированы». Результаты «пулирования» данных всех исследований показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ и AUC_{0-t} не превышают 30% (12,44%; верхняя граница доверительного интервала 13,06%, и 10,90%; верхняя граница доверительного интервала 11,44%, соответственно). Что говорит о не высокой внутрииндивидуальной вариабельности вальпроевой кислоты и об отсутствии необходимости включения в исследования большого количества субъектов. При планировании размера выборки следует ориентироваться на значения $CV_{intra} AUC_{0-t}$ – 12%.

Анализ показал, что во всех 9 исследованиях для подтверждения БЭ были установлены границы 80,00-125,00%. В 5 из 9 исследований 90% доверительные интервалы не укладывались в границы для препаратов с УТД 90,00-111,11%. Вопрос отнесения препаратов вальпроевой кислоты к препаратам с УТД до сих пор обсуждается в мире. В США препараты вальпроевой кислоты отнесены к препаратам с УТД и к ним применяются особые требования к доказательству БЭ⁴³. В странах Евросоюза к препаратам вальпроевой кислоты применяют стандартный подход с границами БЭ 80,00-125,00%, данных об отнесении их к препаратам с УТД нет. Японский регулятор относит их к препаратам с УТД, однако для них установлены стандартные границы признания БЭ, но более жесткие требования к тесту сравнительной кинетики растворения [45, 46]. Данные отечественной литературы также относят препараты вальпроевой кислоты, как и

⁴³ Product-Specific Guidances on Valproic acid. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Valproic%20acid_oral%20capsule_RLD%20018081_Final%2008-17.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

большинство противоэпилептических ЛП в ЛП с УТД, т.к. возможны СНЯ в терапевтических дозах и рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга [16, 17].

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности вальпроевой кислоты для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола из исследований. Всего в исследованиях вальпроевой кислоты в статический анализ были включены данные от 189 субъектов, из которых 145 было мужского пола и соответственно 44 женского. В 4 исследованиях из 9, в которых участвовали субъекты обоего пола (см. таблицу 164) участвовали 48 субъектов мужского пола и 44 - женского.

Таким образом, в этих 4 исследованиях участвовало равное количество субъектов мужского и женского пола. Ни в одном исследовании не было выявлено высоких значений внутрииндивидуальной вариабельности для C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин.

Таблица 164.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
3	13	11	11,14	4,12	9,55	6,76	0,86	1,64
6	15	9	6,25	12,93	6,19	10,60	0,99	0,82
7	8	16	11,09	11,16	7,64	9,21	0,69	0,83
8	12	8	21,41	8,14	12,56	14,03	0,59	1,72
СРЗНАЧ	-	-	12,47	9,09	8,99	10,15	0,78	1,25
СРГЕОМ	-	-	11,34	8,34	8,68	9,81		
СО	-	-	6,38	3,86	2,75	3,04		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М – мужчины; Ж – женщины; Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин; СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение; СРГЕОМ – среднее геометрическое значение; СО – стандартное отклонение.

Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами для параметра C_{max} составило 0,78, для параметра AUC_{0-t} - 1,25, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} у мужчин, а параметра AUC_{0-t} - у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($U=5,000$; $Z=-0,866$; $p=0,486$ и $U=7,000$; $Z=-0,289$; $p=0,886$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК у женщин и мужчин незначительно различаются, однако, различия статистически не значимы.

Таблица 165 демонстрирует, отношение средних Т/Р для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и оценку наличия клинически значимой разницы ($\pm 0,2$) отношений средних Т/Р у мужчин и женщин. Наличие значений, превышающих границу $\pm 0,2$, косвенно говорит о наличии взаимосвязи «пол-лекарственная форма», т.е. имеются меж-половые различия, обусловленные формой дозирования. Т.е. референтный и воспроизведённый препарат

могут быть не взаимозаменяемы у субъектов разного пола. В проанализированных 4 исследованиях БЭ вальпроевой кислоты не обнаружена клинически значимая разница отношений геометрических средних T/R у мужчин и женщин.

Таблица 165.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата вальпроевой кислоты у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C _{max}	T/R AUC _{0-t}	T/R C _{max}	T/R AUC _{0-t}	C _{max}	AUC _{0-t}
3	0,95	1,01	1,01	1,00	-0,06	0,01
6	0,96	1,04	0,99	1,01	-0,02	0,03
7	1,15	1,10	1,06	1,08	0,09	0,02
8	1,04	0,99	1,15	0,97	-0,10	0,02

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R).

Проведенный анализ сравнения значений C_{max} и AUC_{0-t} вальпроевой кислоты у мужчин и женщин, принимающих оба препарата (исследуемый и референтный) в каждом из 4 описанных выше исследований выявил, что в 3 исследованиях выявлены статистически значимые различия между мужчинами и женщинами по обоим ФК параметрам (см. таблицу 166).

Таблица 166.

Фармакокинетические различия у мужчин и женщин из исследований вальпроевой кислоты.

№	ФК параметр	Пол	N	Средний ранг	Сумма рангов	U-критерий	Z	p (двухсторонняя)
№3	lnAUC _{0-t}	мужчины	27	20,41	551,00	173,000	-2,493	0,013
		женщины	22	30,64	674,00			
	lnC _{max}	мужчины	27	20,3	548,00	170,000	-2,554	0,011
		женщины	22	30,77	677,00			
№6	lnAUC ₀₋	мужчины	30	18,98	569,50	104,500	-3,525	0,000
		женщины	18	33,69	606,50			
	lnC _{max}	мужчины	30	19,30	579,00	114,000	-3,322	0,001
		женщины	18	33,17	597,00			
№7	lnAUC ₀₋	мужчины	16	16,81	269,00	133,000	-2,690	0,007
		женщины	32	28,34	907,00			
	lnC _{max}	мужчины	16	18,06	289,00	153,000	-2,253	0,024
		женщины	32	27,72	887,00			

Примечание: № – номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; U-критерий – критерий Манна-Уитни; Z – стандартизованная оценка; p – значимость; ln – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

Аналогичный анализ субпопуляций исследуемого и референтного препарата показал наличие статистически значимых различий у мужчин и женщин в обеих субпопуляциях для обоих ФК параметров в исследовании №6 и в субпопуляции референтного препарата для параметра C_{max} в исследовании № 7 (см. таблицу 167).

Таблица 167.

Фармакокинетические различия у мужчин и женщин из исследований вальпроевой кислоты в группах исследуемого и референтного препаратов.

№	ФК параметр	Пол	N	Средний ранг	Сумма рангов	U-критерий	Z	p (двухсторонняя)
6(test)	lnAUC _{0-t}	мужчины	15	9,93	149,00	29,000	-2,296	0,021
		женщины	9	16,78	151,00			
	lnC _{max}	мужчины	15	9,57	143,50	23,500	-2,624	0,007
		женщины	9	17,39	156,50			
6(ref)	lnAUC _{0-t}	мужчины	15	9,80	147,00	27,000	-2,415	0,015
		женщины	9	17,00	153,00			
	lnC _{max}	мужчины	15	9,73	146,00	26,000	-2,785	0,012
		женщины	9	17,11	154,00			
7(ref)	lnC _{max}	мужчины	8	8,19	65,50	32,000	-2,113	0,032
		женщины	16	14,66	234,50			

Примечание: № – номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; U-критерий – критерий Манна-Уитни; Z – стандартизованная оценка; p – значимость; ln – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

Таким образом, можно судить о том, что у мужчин и женщин в 3 из 4 исследований обнаружилось ФК различия. У женщин средние значения C_{max} и AUC_{0-t} были выше. Поэтому следует включать в исследования вальпроевой кислоты субъектов обоего пола, но с учетом рисков для женщин следует принимать более строгие меры соблюдения контрацепции участниками исследования.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 4 исследований воспроизведённых препаратов вальпроевой кислоты при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 168, в результате проведенных расчетов, получены доверительные интервалы, укладывающиеся в стандартный диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 168.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов вальпроевой кислоты у мужчин и женщин.

		C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
	N	L	U	L	U	L	U	L	U
3	24	0,90	1,00	0,99	1,03	0,97	1,06	0,96	1,03
6	24	0,93	0,99	0,98	1,11	0,96	1,02	0,96	1,06
7	24	1,09	1,22*	1,04	1,16*	1,02	1,10	1,03	1,13*
8	20	0,93	1,17*	0,95	1,03	1,07	1,23*	0,90	1,05

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 90,00-111,11%.

Однако если рассматривать препараты вальпроевой кислоты, как препараты с УТД и установить для них границы биоэквивалентности 90,00-111,11%, то в 5 случаях получены

доверительные интервалы, не укладывающиеся в установленный диапазон.

У мужчин 3 случая не эквивалентных результатов были получены в 2 исследованиях, 2 случая у женщин в 2 исследованиях. Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности вальпроевой кислоты, выполнили, используя точный критерий Фишера (F) для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 169). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 90,00-111,11 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,64103$; $p>0,05$).

Таблица 169.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов вальпроевой кислоты.

	Биоэквивалентные n=11	Не биоэквивалентные n=5
Мужской пол n=8	5	3
Женский пол n=8	6	2

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты вальпроевой кислоты могут быть включены в Перечень лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (Приложение №4), что требует сужения границ признания БЭ или применения подхода с масштабированием границ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ вальпроевой кислоты следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Варфарин.

Варфарин является антикоагулянтным средством непрямого действия, быстро всасывается из ЖКТ, период полувыведения длительный и составляет от 20 до 60 часов⁴⁴.

В результате анализа базы данных ФГБУ «НЦЭСМП» о результатах клинических исследований препаратов варфарина было найдено всего 1 исследование БЭ. В остальных случаях были проведены клинические исследования с терапевтическими и фармакодинамическими точками.

Исследование было выполнено с полным повторным (репликативным) перекрёстным дизайном в 2 последовательностях, 2 режимах терапии, 4 периодах. В исследовании участвовали 26 взрослых здоровых добровольцев мужского пола. Препаратом сравнения был референтный препарат Варфарин Никомед, изучались дозировки 5 мг. Период отмывки в исследовании

⁴⁴ Варфарин Никомед. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001445895/%D0%9F_N013469_01\[2007\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001445895/%D0%9F_N013469_01[2007]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

составил 14 дней, длительность забора образцов крови – 168 часов.

Для определения концентраций варфарина в качестве биоаналитического метода использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО был 5 нг/мл.

В результате анализа значений концентраций варфарина были рассчитаны фармакокинетические параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 170 представлены усредненные фармакокинетические параметры. На рисунке 41 представлены усреднённые ФК профили «концентрация-время».

Таблица 170.

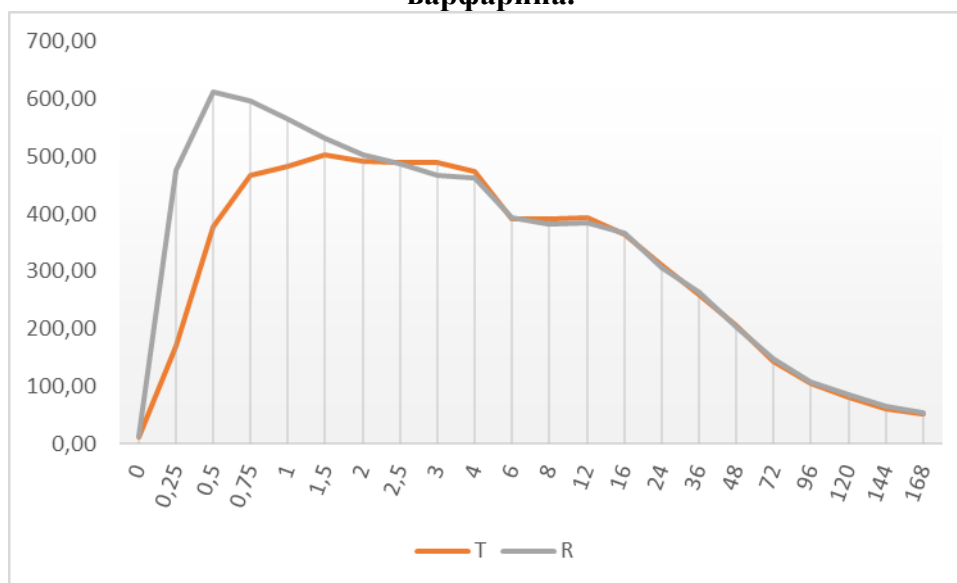
Усредненные фармакокинетические параметры варфарина.

№	C_{max} T, нг/мл (SD)	C_{max} R, нг/мл (SD)	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл (SD)	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл (SD)	t_{max} T, ч (SD)	t_{max} R, ч (SD)
1	631,90 (152,00)	703,38 (165,34)	27903,99 (7836,47)	28419,67 (8952,64)	1,33 (0,92)	0,66 (0,62)

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 42.

Усредненные фармакокинетические профили исследуемого и референтного препарата варфарина.



Примечание: T – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} варфарина находится в районе 0,6-2 часов после приема, средние значения C_{max} ЛФ немедленного и отсроченного высвобождения находились на уровне 700 (± 150) нг/мл.

Аналитическую методику определения варфарина следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования, например, НПКО менее 35 ($\pm 7,5$) нг/мл при ВЭЖХ.

Период полувыведения варфарина составляет 20-60 часов [179, 269, 458], поэтому при выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа можно ограничиться

общей длительностью 72 ч, т.к. ЛФ варфарина с немедленным высвобождением. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 0,6-2 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть не менее 14 дней.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности представлены в таблице 171, и демонстрируют CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препаратов. Расчет CV_{intra} отдельно для исследуемого и референтного был возможен благодаря повторному дизайну.

Таблица 171.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности исследуемого и референтного препарата варфарина.

№	Исследуемый		Референтный	
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	9,43	14,17	8,92	14,38

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

При планировании размера выборки следует ориентироваться на значения $CV_{intra} C_{max}$ референтного препарата – 14,38%.

Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на результаты исследований БЭ препаратов варфарина не проводился, т.к. в единственном доступном исследовании участвовали только субъекты мужского пола.

Препараты варфарина относятся к препаратам с УТД, т.к. препараты варфарина могут оказать серьезные нежелательные реакции в терапевтических дозах, в связи с чем рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг на основе определения Международного Нормализованного отношения (МНО), а также фармакогенетическое тестирование [65].

В связи с этим оценивать их БЭ необходимо либо в жестких границах 90% доверительных интервалов 90,00-111,11% [236], либо с возможностью масштабирования границ благодаря подходу RSABE для препаратов УТД⁴⁵.

Согласно подходу RSABE - в зависимости от значения σ_{WR} масштабирование границ 90 % доверительного интервала для ФК параметров возможно только в пределах 80,00 – 125,00%. Если CV_{intra} референтного препарата окажется менее 10% ($\sigma_{WR} = 0,0997$) - границы признания БЭ при масштабировании окажутся менее 90,00-111,11%, если CV_{intra} будет в допустимом диапазоне 10-30% (σ_{WR} : 0,0997 – 0,293) - границы масштабируются и являются шире, чем 90,00-111,11%, но уже чем 80,00-125,00%.

⁴⁵ Product-Specific Draft Guidance on Warfarin Sodium. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Warfarin_Sodium_tab_09218_RC12-12.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

Таким образом, подход к оценке БЭ RSABE является более либеральным, в сравнении с подходом строго сужения границ БЭ до 90,00-111,11%.

Т.к. в данном исследовании внутрииндивидуальная вариабельность параметра C_{max} референтного препарата оказалась более 10% для оценки БЭ был применен подход с масштабированием границ, которые оказались в установленном диапазоне 80,00-125,00%.

Препараты варфарина могут быть включены в Перечень лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (Приложение №4), что требует сужения границ признания БЭ или применения подхода с масштабированием границ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ варфарина следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Карбамазепин.

Карбамазепин – является противосудорожным средством. Максимальные концентрации (4,5 мкг/мл) достигаются через 12 часов после приема препарата с немедленным высвобождением и на 25% ниже через 24 часа после приема пролонгированной ЛФ. Период полувыведения после однократного приема внутрь составляет 36 часов. Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг (терапевтический диапазон 4-12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л)^{46,47}.

В результате анализа базы данных ФГБУ «НЦЭСМП» о результатах клинических исследований препаратов карбамазепина было отобрано 3 исследования БЭ. Одно из исследований было выполнено с участием животных (собак) и не вошло в итоговый анализ.

Оценка 2-х исследований БЭ карбамазепина показала, что в рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения в исследованиях был препарат Тегретол® и Тегретол® ЦР - признанный референтным препаратом, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств. В 1 исследовании сравнивались лекарственные формы с немедленным высвобождением в дозировках 200 мг, во 2 – лекарственные формы с пролонгированным высвобождением в дозировке 400 мг. Данные о периоде отмычки, длительность отбора, количестве временных точек отбора и количестве субъектов, включённых в статистический анализ, представлены в Приложении №1.

Преимущественно в обоих исследованиях в крови определяли исходное вещество и активный метаболит – карбамазепин-10,11-эпоксид. В качестве биоаналитического метода

⁴⁶ Тегретол®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001444145/%D0%9F_N012130_01\[2018\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001444145/%D0%9F_N012130_01[2018]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

⁴⁷ Тегретол® ЦР. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001447714/%D0%9F_N012082_01\[2019\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001447714/%D0%9F_N012082_01[2019]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

определения аналитов использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с ультрафиолетовой детекцией. Сведения о НПКО аналитов представлены в Приложении №1.

В результате анализа значений концентраций карбамазепина и его метаболита были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 172 представлены усредненные ФК параметры. На рисунке 43 представлены графики «концентрация-время» для обоих исследований.

Таблица 172.

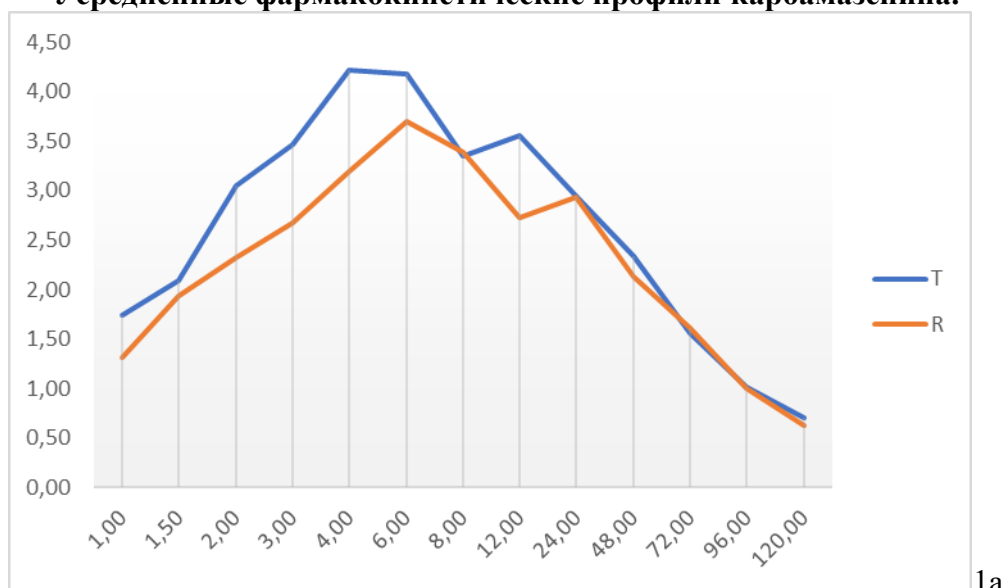
Усредненные фармакокинетические параметры карбамазепина.

№	C_{max} T, мкг/мл (SD)	C_{max} R, мкг/мл (SD)	AUC_{0-t} T, мкг*ч/мл (SD)	AUC_{0-t} R, мкг*ч/мл (SD)	t_{max} T, ч (SD)	t_{max} R, ч (SD)
карбамазепин						
1	4,51 (1,03)	4,08 (0,62)	239,95 (51,44)	224,24 (62,19)	6,00 (3,38)	9,08 (7,13)
2*	2,48 (0,37)	2,56 (0,38)	181,53 (39,24)	181,32 (37,32)	31,11 (5,41)	29,00 (5,69)
карбамазепин-10,11-эпоксид						
1	0,12 (0,02)	0,13 (0,02)	8,35 (2,06)	8,57 (1,62)	25,33 (15,10)	19,67 (14,11)
2*	0,16 (0,03)	0,16 (0,04)	10,28 (2,78)	9,72 (3,62)	39,11 (8,18)	37,78 (8,59)

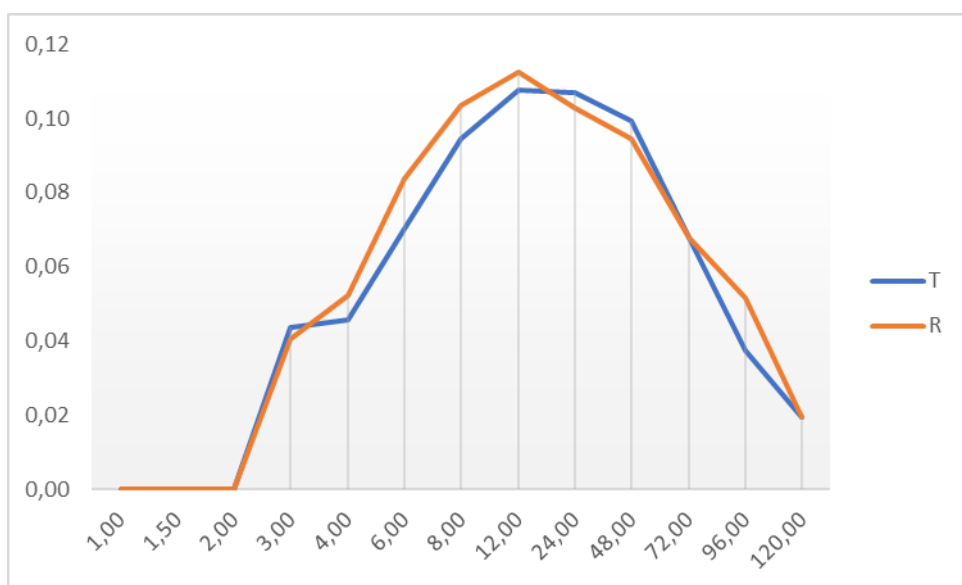
Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; SD – стандартное отклонение; * – пролонгированные лекарственные формы.

Рисунок 43.

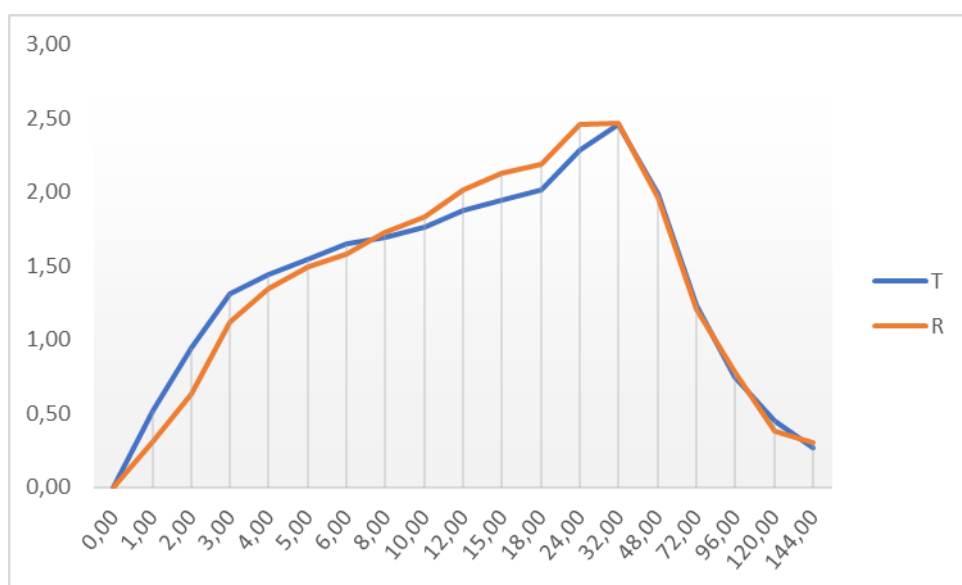
Усредненные фармакокинетические профили карбамазепина.



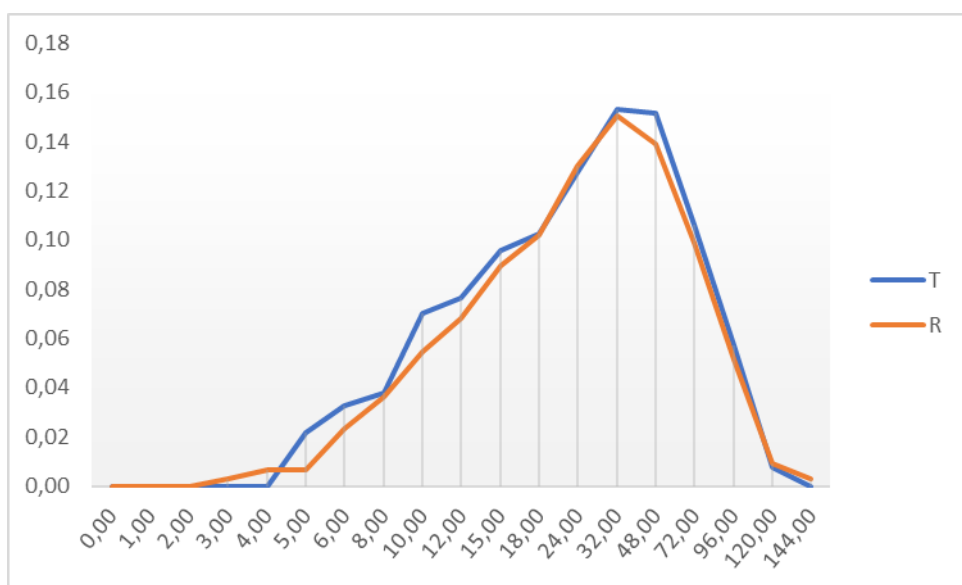
1а



16



2a



26

Примечания: 1 – усредненные графики концентрация-время исследования №1: а – исходное соединение, б – метаболит; 2 – усредненные графики концентрация-время исследования №2: а – исходное соединение, б – метаболит; Т – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} карбамазепина находится в районе 6-9 часов после приема ЛФ с немедленным высвобождением, 29-31 часов после приема пролонгированной ЛФ, для метаболита карбамазепина t_{max} был 20-25 часов и 38-40 часов, соответственно.

Средние значения C_{max} ЛФ немедленного высвобождения находились на уровне 3,5-4,5 мкг/мл для исходного соединения и 0,10-0,15 мкг для активного метаболита. Средние значения C_{max} ЛФ с пролонгированным высвобождением находились на уровне 2-3 мкг/мл для исходного соединения и 0,13-0,20 мкг/мл для активного метаболита.

Аналитическую методику определения карбамазепина следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования. Например, в случае ЛФ немедленного высвобождения - НПКО менее 0,175-0,225 мкг/мл для исходного соединения и менее 0,005-0,0075 мкг/мл для метаболита. В случае пролонгированной ЛФ НПКО менее 0,1-0,15 мкг/мл для исходного соединения и менее 0,0065-0,01 мкг/мл для метаболита.

Период полувыведения карбамазепина составляет 36 часов, поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа препаратов с немедленным высвобождением можно ограничиться общей длительностью 72 ч. Для ЛФ с пролонгированным высвобождением может быть рекомендована длительность отбора крови до 144 часов ($6 t_{1/2}$). Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 6-9 ч для препаратов немедленного высвобождения и 29-31 часов для препаратов пролонгированного высвобождения. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть 9-14 дней.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности представлены в таблице 173, и демонстрируют, что в исследованиях БЭ карбамазепина не выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК AUC_{0-t} и C_{max} .

Таблица 173.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности карбамазепина и метаболита.

№	карбамазепин		карбамазепин-10,11-эпоксид	
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	16,88	10,67	27,02	26,79
2	7,49	6,61	12,48	5,52

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Результаты проведенного анализа подтверждают ранее опубликованные данные о коэффициентах внутрииндивидуальной вариабельности карбамазепина (без данных по метаболиту) [367]. Согласно публикации в 10 исследованиях биоэквивалентности карбамазепина по параметру C_{max} в 6 исследованиях вариабельность не превышала значение 10 % и в 4 – 20%. В отношении параметра AUC_{0-t} в 1 исследовании была показана высокая вариабельность (более 30%), в 5 – вариабельность не превышала 20% и в 4 – 10%.

Таким образом, можно судить, что препараты карбамазепина не обладают высокой вариабельностью. При расчете размера выборки можно ориентироваться на значение CV_{intra} – 17-20%, т.к. в проанализированных исследованиях максимальная вариабельность карбамазепина была 17%, а по данным литературы, в большинстве исследований она не превышала 20%.

Препараты карбамазепина относятся к препаратам с УТД, т.к. терапевтическое окно между эффективными концентрациями карбамазепина и концентрациями, связанными с развитием СНЯ узкое; неоптимальные дозы или концентрации препарата могут привести к недостаточной эффективности или к тяжелым НР^{48,49}. Согласно инструкции референтного препарата карбамазепин подлежит терапевтическому мониторингу на основе анализа концентраций действующего вещества. Карбамазепин не обладает высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, вместе с тем наблюдаются существенные межиндивидуальные различия равновесной концентрации в терапевтическом диапазоне доз.

Стоит отметить, что результаты 2 проанализированных исследований демонстрируют БЭ препаратов в традиционных границах признания БЭ 80,00-125,00%. При использовании подхода с сужением границ БЭ до 90,00-111,11% препараты не биоэквивалентны в исследовании №1 и для карбамазепина и для метаболита. В исследовании №2 препараты не биоэквивалентны по активному метаболиту. Однако сужение границ БЭ требует увеличения размера выборки, поэтому если в рассмотренные исследования было бы включено больше участников, то скорее всего, БЭ была бы подтверждена, т.к. значения точечной оценкой (отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов) были в пределах 90,00-111,11%, а внутрииндивидуальная вариабельность ФК параметров не превышала 30%.

В исследованиях №1 и №2 участвовали только субъекты мужского пола, поэтому анализ влияния фактора принадлежности к определенному полу на ФК препаратов карбамазепина не проводился.

Препараты карбамазепина могут быть включены в Перечень лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (см. Приложение №4). При планировании и оценке результатов исследований БЭ карбамазепина следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Левотироксин.

Левотироксин – является синтетическим левовращающим изомером тироксина, по своему

⁴⁸ Product-Specific Draft Guidance on Carbamazepine. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Carbamazepine_oral%20tablet_016608_RV09-15.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁴⁹ Product-Specific Draft Guidance on Carbamazepine Extended-release tablets. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Carbamazepine_ER%20tab_020234_RV03-15.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

действию идентичному тироксину, синтезируемому щитовидной железой (т.е. лекарственное средство аналог эндогенного соединения). Максимальная концентрация в крови достигается через 5-6 часов. Период полувыведения 6-7 дней⁵⁰.

В результате анализа базы данных ФГБУ «НЦЭСМП» о результатах клинических исследований препаратов левотироксина было отобрано 2 исследования БЭ.

Оценка 2-х исследований БЭ левотироксина показала, что в рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения в 1 исследовании был препарат Эутирокс® - признанный референтным препаратом, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств. Во 2 исследовании в качестве препарата сравнения был использован не референтный препарат. В 1 исследовании сравнивались ЛФ с немедленным высвобождением в дозировках 100 мкг, во 2 – ЛФ с пролонгированным высвобождением в дозировке 300 мкг. Данные о периоде отмывки, длительность отбора, количестве временных точек отбора и количестве субъектов, включённых в статистический анализ, представлены в Приложении №1. В обоих исследованиях в крови определяли – свободные Т4 (левотироксин) и метаболит - Т3 (трийодтиронин). Сведения о биоаналитическом методе определения аналитов и НПКО аналитов представлены в Приложении №1.

В результате анализа значений концентраций ТЗ и Т4 левотироксина были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 174 представлены усредненные ФК параметры. На рисунке 44 представлены графики концентрация-время для исследования №1. В обоих исследованиях не учитывался эндогенный уровень ТЗ и Т4. Однако известно, что в организме человека имеются эндогенные уровни как левотироксина, так и его метаболитов⁵¹ [133].

Таблица 174.

Усредненные фармакокинетические параметры левотироксина.

№	C _{max} T, (SD)	C _{max} R, (SD)	AUC _{0-t} T, (SD)	AUC _{0-t} R, (SD)	t _{max} T, ч (SD)	t _{max} R, ч (SD)
T3						
1	8,39 (2,45) нг/мл	8,43 (2,31) нг/мл	89,92 (40,19) ч*нг/мл	87,97 (40,00) ч*нг/мл	3,67 (3,05)	3,71 (3,00)
2	2,24 (0,60) нмоль/л	2,47 (0,68) нмоль/л	69,89 (17,75) нмоль/л	78,11 (19,31) нмоль/л	2,42 (1,18)	2,28 (0,89)
T4						
1	10,08 (2,25) нг/мл	10,33 (2,38) нг/мл	626,14 (243,10) ч*нг/мл	620,54 (211,40) ч*нг/мл	3,75 (2,15)	4,42 (2,95)
2	146,41 (33,54) нмоль/л	153,41 (32,36) нмоль/л	НД	4938,34 (742,60) нмоль/л	2,31 (0,84)	2,06 (0,76)

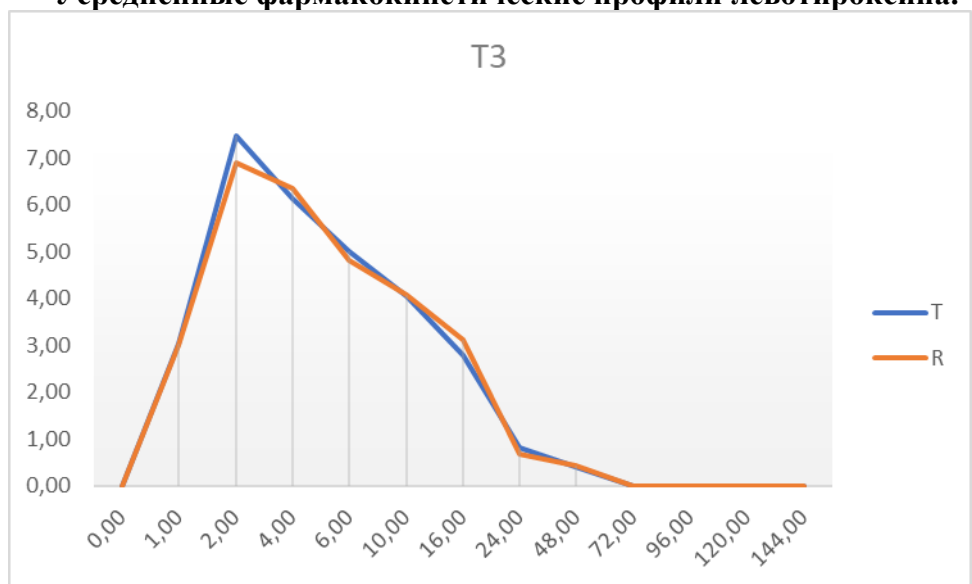
⁵⁰ Эутирокс®. Инструкция по медицинском применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000009746/%D0%9F_N015039_01\[2017\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000009746/%D0%9F_N015039_01[2017]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

[illegible]

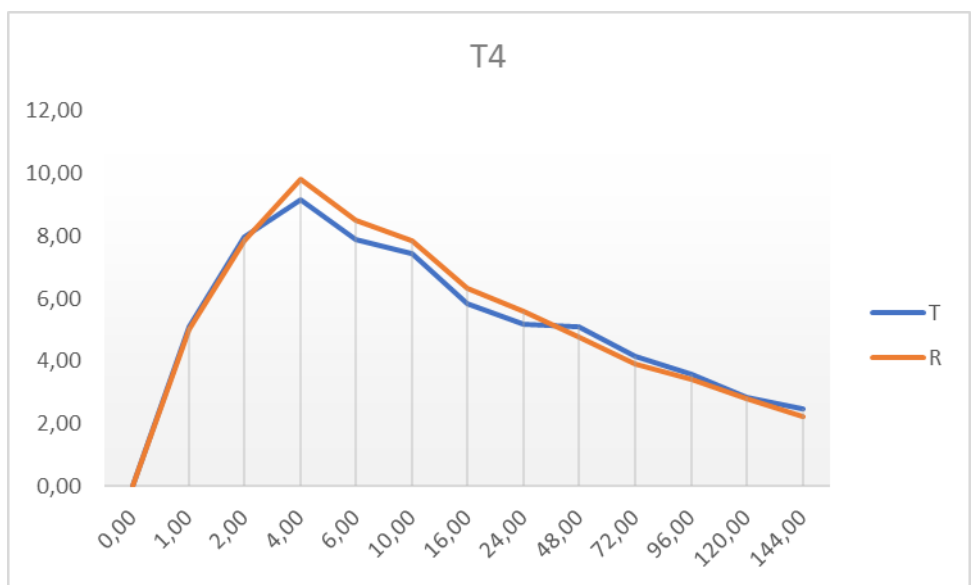
Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T3 – трийодтиронин; T4 – левотироксин; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 44.

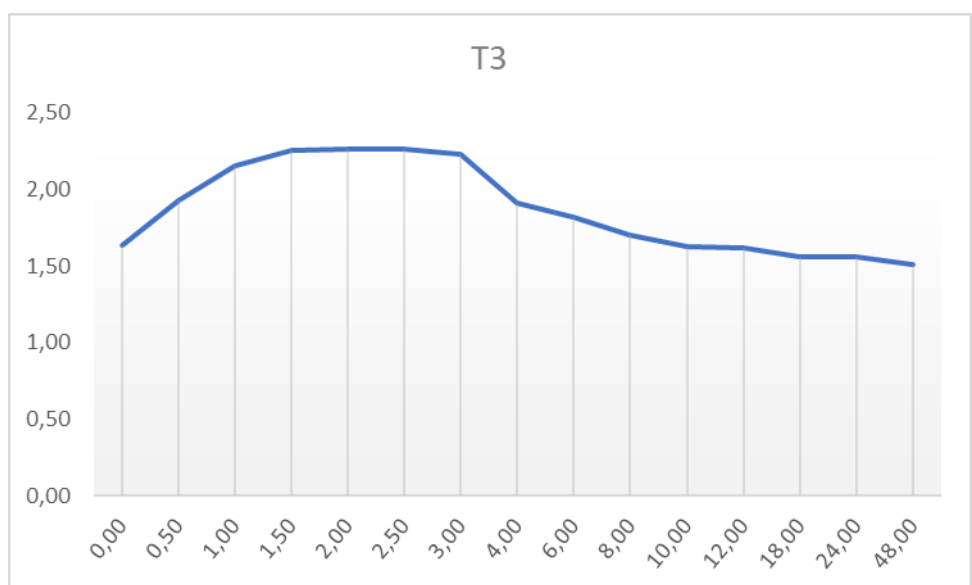
Усредненные фармакокинетические профили левотироксина.



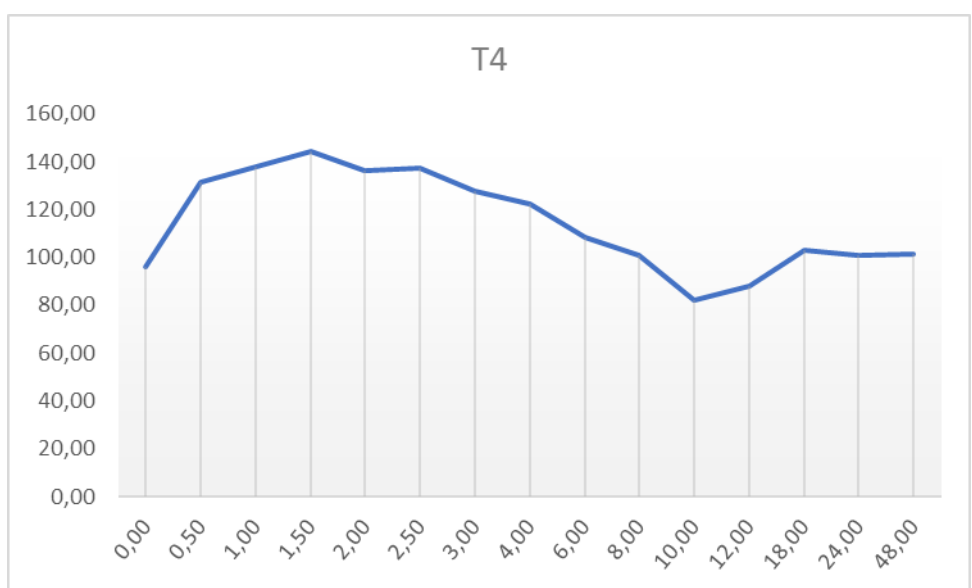
1a



16



2а



2б

Примечания: 1а – усредненные графики концентрация-время (нг/мл-ч) исследования №1 для Т3, 1б – усредненные графики концентрация-время (нг/мл-ч) исследования №1 для Т4; 2а усредненные графики концентрация-время (нмоль/л-ч) исследования №1 для Т3; 2б - усредненные графики концентрация-время (нмоль/л-ч) исследования №1 для Т4; Т – исследуемый препарат; R – референтный препарат. Результаты исследования №2 были не полными, т.к. в архиве частично отсутствовали страницы отчета с данными концентраций Т3 и Т4 для исследуемого препарата.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} для Т3 находится в районе 2-4 часов, для Т4 - в районе 2-6 часов после приема, средние значения C_{max} Т3 находились на уровне 6-8 нг/мл, для Т4 – 8-10 нг/мл.

Аналитическую методику определения Т3 и Т4 следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования, например, НПКО менее 0,3-0,4 нг/ мл для определения Т3 и менее 0,4-0,5 нг/мл для Т4.

Период полувыведения тироксина составляет 6-7 дней [89, 102, 133, 137, 138, 155, 218, 287, 409], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа можно ограничиться общей длительностью 48-72 ч, т.к. ЛФ левотироксина - с немедленным высвобождением. Более

частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} ТЗ и Т4 около 2-6 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть около 35 дней.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности представлены в таблице 175, и демонстрируют, что в исследовании №1 выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК AUC_{0-t} и C_{max} , для ТЗ и AUC_{0-t} для Т4. В исследовании №2 вариабельность обоих ФК параметров была умеренной.

Таблица 175.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности ТЗ и Т4.

№	ТЗ		Т4	
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	41,19	35,94	36,86	23,67
2	17,47	16,95	НД	13,85

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; ТЗ – трийодтиронин; Т4 – левотироксин; НД – нет данных, т.к. в архиве отсутствовали страницы отчета с данными концентраций Т4 для исследуемого препарата.

Результаты проведенного анализа противоречивы и неоднозначны. Ранее опубликованные данные о коэффициентах внутрииндивидуальной вариабельности левотироксина не демонстрировали высокую вариабельность [155]. Согласно публикации по параметру C_{max} вариабельность была на уровне 7%, по параметру AUC_{0-t} – 4,5%. Согласно данным FDA препараты левотироксина также не обладают высокой вариабельностью⁵¹. Таким образом, можно судить, что препараты левотироксина не обладают высокой вариабельностью. Результаты, полученные в исследовании №1, скорее являются исключением и, по всей видимости, обусловлены внешними по отношению к действующему веществу причинами, например, такими как состав или технология производства воспроизведенного препарата. При расчете размера выборки в исследовании БЭ препаратов левотироксина можно рекомендовать ориентироваться на CV_{intra} 10-20% (например, 17% как в исследовании №2).

Препараты левотироксина относятся к препаратам с УТД, т.к. терапевтическое окно между эффективными концентрациями левотироксина и концентрациями, связанными с развитием СНЯ узкое; неоптимальные дозы препарата могут привести к недостаточной эффективности, поэтому требуется индивидуальная титрация дозы с учетом терапевтического лекарственного мониторинга на основе анализа концентраций.

Стоит отметить, что результаты 2 проанализированных исследований демонстрируют БЭ препаратов в традиционных границах признания БЭ 80,00-125,00%. При использовании актуального в настоящее время подхода с сужением границ БЭ до 90,00-111,11% - препараты не биоэквивалентны по результатам обоих исследований. Вместе с тем, если в рассмотренные исследования было бы включено больше участников, то, скорее всего, БЭ была бы подтверждена,

т.к. значения точечной оценкой (отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов) были в пределах 90,00-111,11%, а внутрииндивидуальная вариабельность ФК параметров не превышала 30%. Как известно, сужение границ БЭ требует увеличения размера выборки см. таблицу 13.

В исследованиях №1 и №2 участвовало 42 субъекта, из которых 23 (55%) было мужского пола и 19 (45%) женского. Были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности левотироксина для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола из исследований. В исследовании №1 наблюдались высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности для AUC_{0-t} у мужчин и женщин (см. таблицу 176). Более высокие значения продемонстрированы в группе мужчин.

Таблица 176.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности T3 и T4 у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1-T3	12	12	28,16	47,75*	32,09*	33,53*	1,14	0,70
1-T4	12	12	26,79	43,12*	21,70	32,51*	0,81	0,75
2-T3	11	7	20,83	19,49	9,76	15,11	0,47	0,78
2-T4	11	7	20,83	НД	6,18	НД	0,30	НД

*Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М – мужчины; Ж – женщины; Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин; T3 – трийодтиронин; T4 – левотироксин; НД – нет данных, т.к. в архиве отсутствовали страницы отчета с данными концентраций T4 для исследуемого препарата; * - значения превышающие 30%.*

В связи с недостаточным количеством данных статистический анализ влияния фактора гендерной принадлежности на высокую вариабельность параметров ФК не проводился.

Таблица 177 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и оценку наличия клинически значимой разницы ($\pm 0,2$) отношений средних T/R у мужчин и женщин. Наличие значений, превышающих границу $\pm 0,2$, косвенно говорит о наличии взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (имеются меж-половые различия, обусловленные формой дозирования). Т.е. референтный и воспроизведённый препарат могут быть не взаимозаменяемы у субъектов разного пола. В проанализированных исследованиях БЭ левотироксина в исследовании №1 обнаружена клинически значимая разница отношений геометрических средних T/R у мужчин и женщин для обоих параметров C_{max} и AUC_{0-t} . Таким образом, можно предположить наличие различий в готовой ЛФ воспроизведенного лекарственного препарата в сравнении с референтным, которые могут вносить вклад в вариабельность ФК левотироксина у мужчин и женщин, что также подтверждается анализом коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности, который оказался более 30% и у мужчин, и у женщин.

Таблица 177.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата левотироксина у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1-T3	0,84	0,89	1,19	1,17	-0,34*	-0,28*
1-T4	0,93	0,94	1,03	1,05	-0,09	-0,11
2-T3	0,92	0,91	0,88	0,86	0,04	0,05
2-T4	1,02	НД	0,85	НД	0,17	НД

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М – мужчины; Ж – женщины; М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин; T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R); Т3 – трийодтиронин; Т4 – левотироксин; * - значения превышающие $\pm 0,2$.

Проведён анализ сравнения значений C_{max} и AUC_{0-t} левотироксина у мужчин и женщин, принимающих оба препарата (исследуемый и референтный) в каждом из описанных выше исследований. Выявлено, что статистически значимые различия параметров C_{max} и AUC левотироксина между мужчинами и женщинами не выявлены (см. таблицу 178).

Таблица 178.

Анализ фармакокинетических различий у мужчин и женщин из исследований левотироксина.

№	ФК параметр	Пол	N	Средний ранг	Сумма рангов	U-критерий	Z	p (двухсторонняя)
1-T3	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	24	24,21	581,00	281,000	-0,144	0,885
		женщины	24	24,79	595,00			
	$\ln C_{max}$	мужчины	24	24,33	584,00	284,000	-0,082	0,934
		женщины	24	24,67	592,00			
1-T4	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	24	23,54	565,00	265,500	-0,474	0,635
		женщины	24	25,46	611,00			
	$\ln C_{max}$	мужчины	24	23,38	561,00	261,000	-0,557	0,578
		женщины	24	25,63	615,00			
2-T3	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	22	20,05	441,00	120,000	-1,103	0,270
		женщины	14	16,07	225,00			
	$\ln C_{max}$	мужчины	22	19,77	435,00	126,000	-0,909	0,363
		женщины	14	16,50	231,00			
2-T4	$\ln C_{max}$	мужчины	22	20,43	449,50	111,500	-1,379	0,168
		женщины	14	15,46	216,50			

Примечание: № - номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; U-критерий – критерий Манна-Уитни; Z – стандартизованная оценка; p – значимость; ln – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; Т3 – трийодтиронин; Т4 – левотироксин.

Аналогичный анализ субпопуляций исследуемого и референтного препарата также показал отсутствие статистически значимых различий у мужчин и женщин в обеих субпопуляциях для обоих ФК параметров Т3 и Т4 в исследованиях.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для исследований воспроизведённых препаратов левотироксина при допущении, что количество

субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 179, в результате проведенных расчетов, получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в стандартный диапазон 80,00-125,00 % в 6 случаях (по 2 у мужчин и женщин по AUC_{0-t} , и по 1 у мужчин и женщин по C_{max}). Однако если применить критерий 90,00-111,11%, то во всех случаях получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в установленный диапазон.

Таблица 179.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата левотироксина у мужчин и женщин.

		C_{max} М		AUC_{0-t} М		C_{max} Ж		AUC_{0-t} Ж	
	N	L	U	L	U	L	U	L	U
1-T3	24	0,73**	0,97	0,71**	1,12*	1,02	1,38**	1,00	1,38**
1-T4	24	0,82*	1,06	0,77**	1,16*	0,92	1,14*	0,90	1,23*
2-T3	18	0,82*	1,04	0,81*	1,02	0,83*	0,93	0,79**	0,94
2-T4	18	0,91	1,15*	НД	НД	0,82*	0,88	НД	НД

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; T3 – трийодтиронин; T4 – левотироксин; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 90,00-111,11%; ** – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

Исходя из полученных данных можно предположить отсутствие связи между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ левотироксина, однако для подтверждения предположения необходимо больше данных для проведения статистического анализа.

Препараты левотироксина не являются высоковариабельными, однако относятся к ЛП с УТД.

Анализ ФК субпопуляций мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий, однако в одном исследовании демонстрировались высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} , и клинически значимая разница при оценке взаимосвязи «пол-лекарственная форма».

Приведенные данные, вместе с выявленными случаями отсутствия эквивалентности при оценке БЭ отдельно в популяциях мужчин и женщин, позволяют сделать вывод о необходимости включения в исследования БЭ левотироксина субъектов обоего пола.

Препараты левотироксина могут быть включены в Перечень лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (Приложение №4), что требует сужения границ признания БЭ или применения подхода с масштабированием границ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ левотироксина следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Такролимус

Такролимус – иммуносупрессивное средство – кальциневрина ингибитор. Среднее время достижения C_{max} 1-3 часа, у здоровых взрослых период полувыведения 43 часа. Фармакокинетика значительно меняется в зависимости от приема пищи. Рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг⁵².

Проведенный анализ 17 исследований БЭ воспроизведенных препаратов такролимуса показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Програф®. В исследованиях БЭ изучались дозы 0,5 мг, 1 мг и 5 мг. Период отмывки более чем в половине исследований составил более 20 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 24 до 59 добровольцев (Приложение №1). Что косвенно демонстрирует возможную высокую внутрииндивидуальную вариабельность препаратов такролимуса.

В качестве биоаналитического метода определения такролимуса в большинстве исследований использовали ВЭЖХ МС/МС анализов, НПКО варьировал в диапазоне 0,03 – 5 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций такролимуса были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 180 представлены усредненные ФК параметры.

Таблица 180.

Усредненные фармакокинетические параметры такролимуса.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	35,99	38,53	306,08	340,72	1,75	2,00
2	3,25*	3,21*	34,27*	32,23*	1,25	1,50
3	39,21	39,25	402,12	388,42	1,50	1,75
4	4,64*	4,32*	33,10*	32,28*	1,25	1,50
5	25,69	22,15	397,19	398,88	2,23	2,13
6	33,74	31,20	337,29	319,28	1,58	1,68
7	47,10	42,59	338,06	328,16	1,49	1,63
8	26,54	26,70	240,22	190,47	1,65	1,54
9	47,29	39,33	858,78	735,11	2,56	2,65
10	37,97	30,24	276,63	218,08	1,36	1,34
11	43,63	42,48	558,76	536,35	1,41	1,40
12	31,10	33,51	289,34	306,94	1,42	1,67
13	7,48	6,97	107,81	119,61	4,08	5,61
14	1,41*	1,27*	22,06*	21,03*	2,22	2,72
15	26,35	26,93	309,48	301,56	1,88	1,55

⁵² Програф®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001415364/%D0%9B%D0%A1-000923\[2019\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001415364/%D0%9B%D0%A1-000923[2019]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

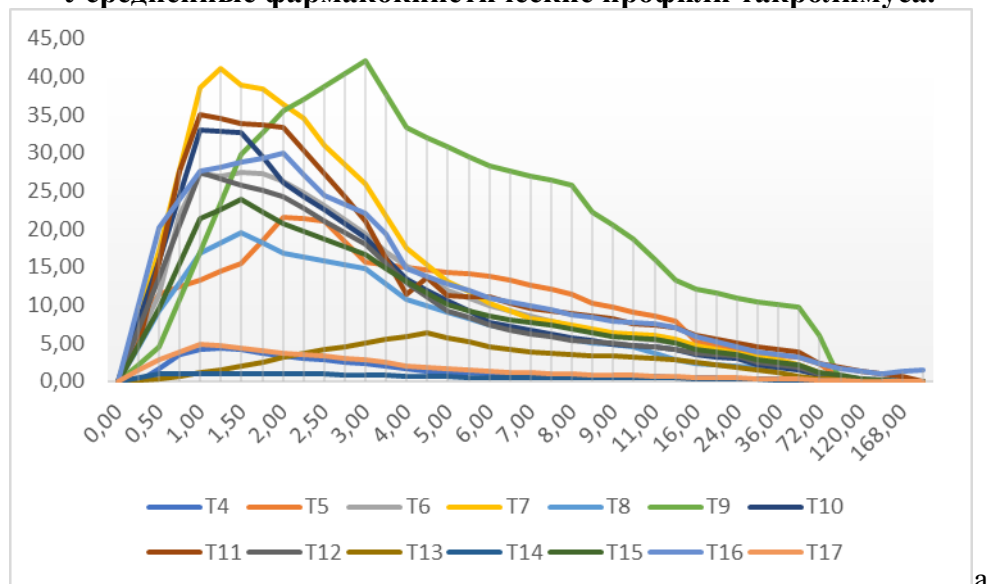
№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
16	35,56	31,67	538,94	531,42	1,91	2,02
17	5,37*	5,06*	43,31*	44,51*	1,26	1,55
Mean	33,67**	31,66**	381,59**	362,69**	1,81	2,01
SD	10,74**	9,80**	185,69**	163,14**	0,70	1,01

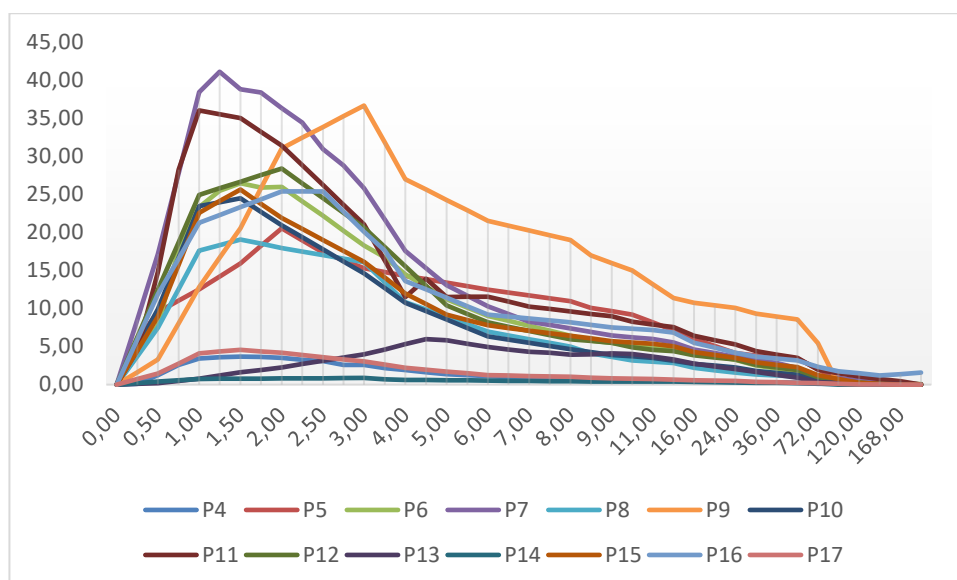
Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; * – в данных исследованиях изучались минимальные дозировки (0,5 мг); ** – в расчеты не включены данные исследований № 2, 4, 14, 17 (низкие значения концентраций).

Усредненные значения концентраций такролимуса после приема исследуемых и референтных препаратов всеми субъектами, включенными в рассмотренные исследования, объединили и привязали к смоделированному графику времени отбора проб крови (объединены все не дублирующиеся точки отбора). Соответствующие ФК профили представлены на рисунке 45. По горизонтальной оси указаны объединенные временные точки, по вертикальной оси указаны концентрации такролимуса. В график не включены данные исследований 1, 2 и 3 в связи с неполными данными. Как видно из рисунка и данных таблицы 180 исследования 2, 4, 13, 14 и 17 демонстрируют профили ФК, отличающиеся от других исследований, что связано с низкими концентрациями такролимуса. В исследованиях 2, 4, 14, 17 изучались низкие дозировки такролимуса (0,5 мг). В исследовании 13 низкие значения концентраций такролимуса предположительно обусловлены особенностями аналитических методик определения такролимуса в крови субъектов исследований БЭ.

Рисунок 45.

Усредненные фармакокинетические профили такролимуса.





б

Примечание: а) фармакокинетические профили для исследуемых препаратов; б) фармакокинетические профили для препаратов сравнения в исследованиях; T4-T17 и P4-P17 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} для такролимуса находится в районе 1-3 часов, средние значения C_{max} находились на уровне $32 (\pm 10)$ нг/мл.

Аналитическую методику определения такролимуса следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования, например, НПКО менее $1,6 (\pm 0,5)$ нг/мл при изучении дозировки 5 мг. В проведенных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 0,03 – 5 нг/мл, т.е. в некоторых исследованиях не было соблюдено правило «НПКО менее 5% от C_{max} ».

Период полувыведения такролимуса у здоровых добровольцев составляет 43 часа [9, 88, 142, 318, 400], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа можно ограничиться общей длительностью 72 ч, т.к. ЛФ такролимуса - с немедленным высвобождением. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 1-3 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть около 14 дней.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности представлены в таблице 181, и демонстрируют, что в 4 исследованиях из 17 была обнаружена высокая вариабельность хотя бы одного из ФК параметров такролимуса.

Таблица 181.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности такролимуса

№		
	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %
1	20,01	21,44
2	22,72	23,34
3	15,19	27,04
4	45,39*	33,30*

№		
	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %
5	5,48	16,85
6	20,82	25,72
7	17,70	15,95
8	70,63**	55,41**
9	36,51*	35,42*
10	31,70*	23,19
11	25,13	25,80
12	33,71*	48,05*
13	19,92	18,38
14	14,94	16,49
15	28,03	24,65
16	26,40	25,07
17	25,90	26,74
CV _{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	25,49 (26,19)	25,86 (26,57)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; НД – нет данных (метаболит не определялся); * – значения превышающие 30%; ** – значения не включены в расчет CV_{pooled} в связи с крайне высокими значениями вариабельности.

Полученные значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности такролимуса были «пулированы». Результаты «пулирования» данных всех исследований показали, что значения CV_{pooled} C_{max} и AUC_{0-t} не превышают 30% (25,86%; верхняя граница доверительного интервала 26,57%, и 25,49%; верхняя граница доверительного интервала 26,19%, соответственно).

Таким образом, препараты такролимуса не являются высоковариабельными, однако в ряде исследований продемонстрирована их высокая вариабельность. По всей видимости, высокие значения CV_{intra} обусловлены внешними причинами, например, такими как некачественное проведение исследования в клиническом центре или некорректное проведение аналитической части исследования. При расчете размера выборки в исследования БЭ препаратов такролимуса следует ориентироваться на внутрииндивидуальную вариабельность 26%.

Препараты такролимуса относятся к препаратам с УТД, т.к. терапевтическое окно между эффективными концентрациями и концентрациями, связанными с развитием СНЯ узкое; неоптимальные дозы препарата могут привести к недостаточной эффективности, вплоть до летального исхода у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина», поэтому требуется индивидуальная титрация дозы с учетом терапевтического лекарственного мониторинга на

основе анализа концентраций^{8,53}.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности такролимуса для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 182). Всего в исследованиях такролимуса в статический анализ были включены данные от 602 субъектов, из которых 487 было мужского пола и соответственно 115 женского.

В исследованиях, в которых участвовали субъекты обоего пола (8 из 17) участвовало 135 мужчин. Таким образом, в таких исследованиях такролимуса участвовало 54% субъектов мужского пола, и в 5 из 8 исследований были получены значения CV_{intra} ФК параметров более 30%. У женщин высокие значения CV_{intra} были выявлены также в 5 из 8 исследований. Всего выявлено по 6 из 8 исследований с превышением CV_{intra} 30% в группе мужчин и в группе женщин.

Таблица 182.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности такролимуса у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
8	14	10	47,17*	79,74*	74,99*	79,05*	1,59	0,99
9	13	11	27,10	32,72*	45,64*	44,50*	1,68	1,36
10	20	18	21,36	31,65*	24,59	33,60*	1,15	1,06
11	18	20	22,11	29,91	27,43	20,84	1,24	0,70
12	10	14	51,65*	39,08*	46,20*	32,27*	0,89	0,83
14	24	8	16,23	15,22	19,81	11,51	1,22	0,76
15	12	26	32,51*	30,77*	21,80	27,90	0,67	0,91
16	24	8	23,88	25,25	26,81	33,96*	1,12	1,35
СРЗНАЧ			30,25	35,54	35,91	35,45	1,20**	1,00
СРГЕОМ			28,14	32,15	32,47	31,06		
МАКС			51,65	79,74	74,99	79,05		
МИН			16,23	15,22	19,81	11,51		
СО			12,77	19,13	18,78	20,15		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Таким образом, высокая внутрииндивидуальная вариабельность ФК такролимуса наблюдалась и у мужчин, и у женщин. Частота выявления (62,5%) высоких значений CV_{intra} была одинакова в обеих группах сравнения.

Превышение границы высокой вариабельности 30% по параметру C_{max} наблюдалось в 3 случаях в исследованиях у мужчин и в 3 случаях у женщин, однако средние значения вариабельности по исследованиям были выше у женщин ($35,91 \pm 18,78$ и $30,25 \pm 12,77$,

⁵³ Product-Specific Draft Guidance on Tacrolimus. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Tacrolimus_oral%20ER%20tablet_RLD%20206406_RC06-16.pdf (дата обращения 11.05.2020).

соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 1,20, что говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($U=28,000$; $Z=-0,420$; $p=0,721$).

Превышение границы высокой вариабельности 30% по параметру AUC_{0-t} наблюдалось в 5 случаях в исследованиях у мужчин и в 5 случаях у женщин. В отношении параметра AUC_{0-t} было показано равенство значений CV_{intra} у мужчин и женщин ($35,54 \pm 19,13$ и $35,45 \pm 20,15$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,00. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($U=30,000$; $Z=-0,210$; $p=0,878$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} такролимуса у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров, изученных в исследованиях БЭ такролимуса, не проводили, в связи с одинаковой частотой выявления в обеих группах.

Таблица 183 демонстрирует, результаты анализа наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» путем оценки разницы отношений средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин. Значения, превышающие порог $\pm 0,2$ (клинически значимая разница 20%) демонстрируют наличие взаимосвязи «пол-лекарственная форма». Проведенный анализ выявил только 1 значение, превышающее установленный порог.

Таблица 183.
Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата такролимуса у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
8	0,91	1,37	0,99	1,26	-0,08	0,11
9	1,15	1,14	1,23	1,10	-0,08	0,04
10	1,12	1,19	1,30	1,29	-0,17	-0,10
11	1,15	0,98	0,92	1,10	0,23*	-0,11
12	0,94	0,96	0,92	0,99	0,02	-0,03
14	1,08	1,01	1,07	1,19	0,01	-0,18
15	0,97	0,97	0,98	1,05	-0,01	-0,08
16	1,11	1,03	1,20	1,08	-0,09	-0,05

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Проведен анализ фармакокинетических различий путем сравнения значений C_{max} и AUC_{0-t}

у мужчин и женщин, принимающих оба препарата (исследуемый и референтный) в 8 исследованиях такролимуса, в которых участвовали субъекты обоего пола.

В одном исследовании (№11) было выявлено статистически значимое различие у мужчин и женщин для параметра C_{max} (см. таблицу 184). Распределение логарифмированных данных было близко к нормальному, поэтому для сравнения использовали критерий Стьюдента. Аналогичный анализ в субпопуляции только исследуемого препарата также показал наличие статистически значимых различий у мужчин и женщин (см. таблицу 185).

Таблица 184.

Фармакокинетические различия у мужчин и женщин из исследований такролимуса.

№	ФК параметр	Пол	N	Среднее	Стандартные отклонения	Стандартная средняя ошибка	t-критерий	p (двухсторонняя)
11	$\ln C_{max}$	мужчины	36	3,783	0,591	0,098	2,672	0,009
		женщины	40	3,435	0,545	0,086		

Примечание: № - номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; t-критерий – критерий Стьюдента; p – значимость; $\ln$ – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

Таблица 185.

Фармакокинетические различия у мужчин и женщин в субпопуляции исследуемого препарата.

№	ФК параметр	Пол	N	Среднее	Стандартные отклонения	Стандартная средняя ошибка	t-критерий	p (двухсторонняя)
11	$\ln C_{max}$	мужчины	18	3,855	0,555	0,130	2,672	0,009
		женщины	20	3,395	0,560	0,125		

Примечание: № - номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; t-критерий – критерий Стьюдента; p – значимость; $\ln$ – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 8 исследований воспроизведённых препаратов такролимуса при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки.

Как видно из таблицы 186, в результате проведенных расчетов, для параметра C_{max} в 4 исследованиях у мужчин и в 5 - у женщин получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %. Выявлено 5 случаев неэквивалентности из 16 по одной из границ признания у мужчин и 6 случаев неэквивалентности из 16 - у женщин.

Для параметра AUC_{0-t} в 7 исследованиях у мужчин и в 8 - у женщин получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 90,00-111,11 %. Выявлено 8 случаев неэквивалентности из 16 по одной из границ признания у мужчин и 12 случаев неэквивалентности из 16 - у женщин.

Таблица 186.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата такролимуса у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
8	24	0,73**	1,14**	0,97	1,95*	0,71**	1,39**	0,90	1,79*
9	24	1,01	1,31**	0,97	1,33*	0,99	1,52**	0,89*	1,36*
10	38	1,04	1,22	1,05	1,34*	1,18	1,43**	1,14*	1,46*
11	38	1,06	1,26**	0,88*	1,10	0,83	1,02	1,01	1,19*
12	24	0,74**	1,20	0,79*	1,15*	0,74**	1,14	0,85*	1,16*
14	32	1,00	1,15	0,95	1,08	0,98	1,16	1,13*	1,25*
15	38	0,86	1,10	0,86*	1,09	0,90	1,07	0,94	1,17*
16	32	1,00	1,22	0,93	1,14*	1,07	1,34**	0,94	1,25*

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 90,00-111,11%; ** – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований БЭ такролимуса, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 187)

Таблица 187.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов в отношении исследований такролимуса.

	Биоэквивалентные n=1	Не биоэквивалентные n=15
Мужской пол n=8	1	7
Женский пол n=8	0	8

Примечание: n – количество наблюдений.

Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 90,00-111,11 % для параметра C_{max}, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи (Fp=0,5; p>0,05).

Препараты такролимуса могут быть отнесены к ЛП с УТД и включены в Перечень лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (Приложение №4), что требует сужения границ признания БЭ для параметра C_{max} или применения подхода с масштабированием границ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ такролимуса следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Циклоспорин

Циклоспорин – является селективным иммунодепрессантом, ингибирующим активность кальциневрина. Время достижения максимальной концентрации 1-2 часа. Период полувыведения составляет 6,3 часа. Прием пищи и циркадные биоритмы оказывают влияние на

фармакокинетику циклоспорина, требуется терапевтический лекарственный мониторинг⁵⁴.

Проведенный анализ 4 исследований БЭ показал, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн. Препаратом сравнения в исследованиях был референтный препарат Сандиммун® Неорал и Сандиммун® Опторал, изучались дозы 100 и 200 мг. Период отмывки в исследованиях составлял от 7 до 14 дней. Исследование под номером 1 было выполнено с участием животных – собак в качестве субъектов исследования, поэтому по данному исследованию представлено только общее описание, без включения данных в статистический анализ. Длительность отбора, количество временных точек отбора, а также количество субъектов варьировали в исследованиях и представлены в Приложении №1.

В качестве биоаналитического метода определения циклоспорина в большинстве исследований использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической детекцией, НПКО варьировал в диапазоне 5 – 20 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций циклоспорина были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 188 представлены усредненные ФК параметры, на рисунке 46 представлены ФК профили «концентрация-время».

Таблица 188.

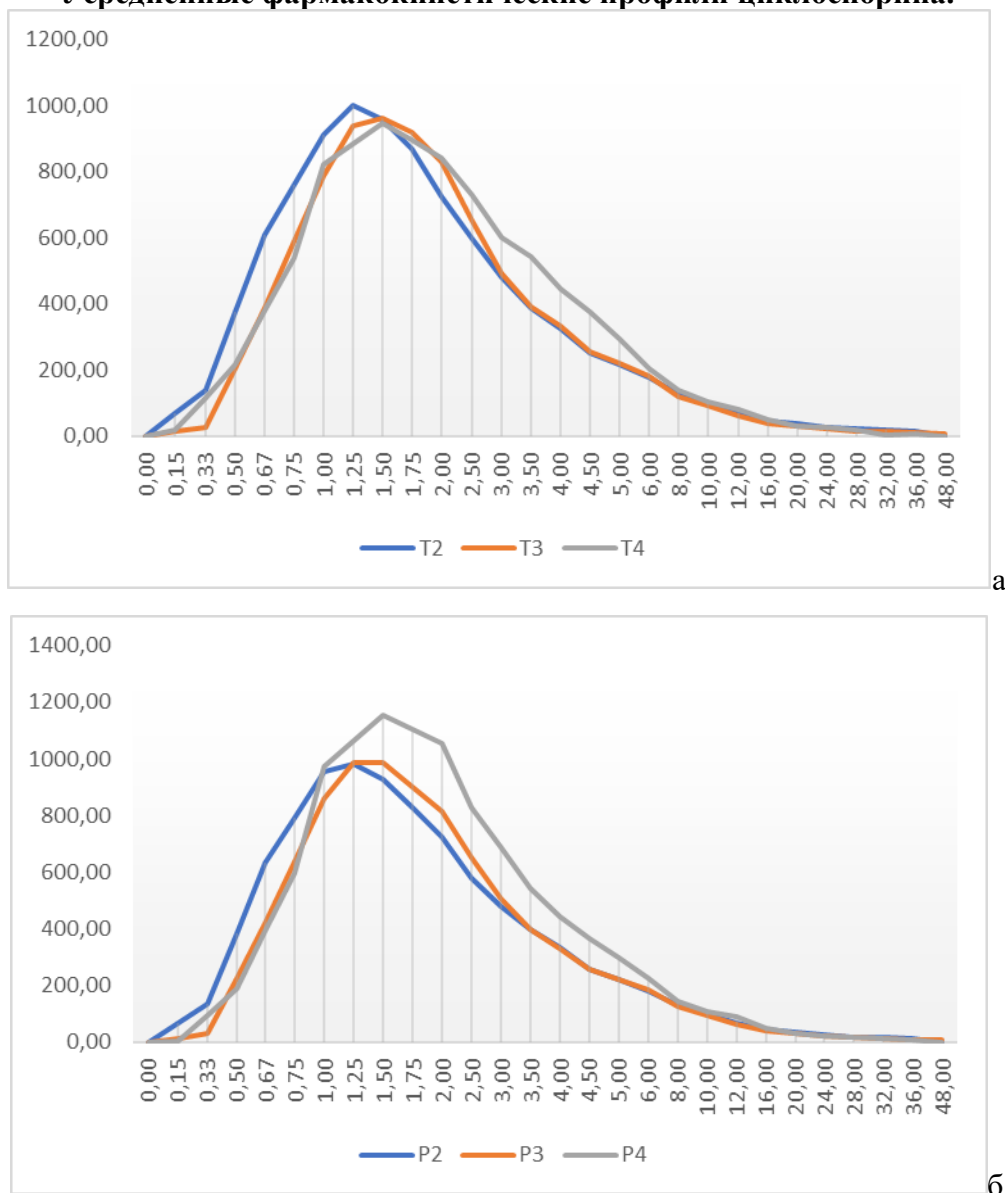
Усредненные фармакокинетические параметры циклоспорина.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
2	1053,50	1075,79	4274,71	4284,11	1,24	1,29
3	1050,17	1079,25	4084,03	4210,15	1,43	1,45
4	1103,83	1301,50	4437,68	4984,14	1,58	1,50
Mean	1069,17	1152,18	4265,47	4492,80	1,42	1,41
SD	30,07	129,33	177,01	427,12	0,17	0,11

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

⁵⁴ Сандиммун®Неорал. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000028778/%D0%9F_N012962_01\[2015\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000028778/%D0%9F_N012962_01[2015]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

Усредненные фармакокинетические профили циклоспорина.



Примечание: а) фармакокинетические профили для исследуемых препаратов; б) фармакокинетические профили для препаратов сравнения; T2-T4 и P2-P4 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Полученные результаты позволяют судить о том, что t_{max} для циклоспорина находится в районе 1,3-1,6 часов, средние значения C_{max} находились на уровне 1100 нг/мл.

Аналитическую методику определения циклоспорина следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования, например, НПКО менее 55 нг/мл. В проведенных исследованиях НПКО варьировал в диапазоне 5 – 20 нг/мл, т.е. правило «НПКО менее 5% от C_{max} » было соблюдено.

Период полувыведения циклоспорина у здоровых добровольцев составляет 6,3 часа [93, 112, 289], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа можно ограничиться общей длительностью около 25 часов (4 $t_{1/2}$). Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 1-3 часов. Период отмывки с учетом

длительности периода полувыведения - 7 дней.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности циклоспорина представлены в таблице 189, и демонстрируют, что в исследованиях циклоспорина не обнаружена высокая вариабельность. Для обоих параметров C_{max} и AUC_{0-t} пулированные значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности составили около 10-12%.

Таблица 189.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности циклоспорина.

№		
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
2	9,97	9,72
3	8,44	12,69
4	8,92	10,20
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	9,17 (9,90)	11,19 (12,09)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, при планировании размера выборки в исследованиях БЭ следует ориентироваться на значения внутрииндивидуальной вариабельности 12%.

Всего в исследования циклоспорина в статический анализ были включены данные от 78 субъектов, из которых 48 было мужского пола и соответственно 30 женского.

Препараты циклоспорина относятся к препаратам с УТД, т.к. терапевтическое окно между эффективными концентрациями и концентрациями, связанными с развитием СНЯ узкое; неоптимальные дозы препарата могут привести к недостаточной эффективности, поэтому требуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга на основе анализа концентраций⁵⁵.

Были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности циклоспорина для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 190) 2 исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола.

Таблица 190.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности циклоспорина у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %		
2	18	14	11,28	6,86	7,89	13,36	0,70	1,95
3	18	16	14,30	7,49	9,80	8,51	0,69	1,14
СРЗНАЧ			12,79	7,17	8,84	10,94	0,69*	1,54*
СРГЕОМ			12,70	7,17	8,79	10,66	0,69	1,49
СО			2,14	0,45	1,35	3,43		

⁵⁵ Product-Specific Draft Guidance on Cyclosporine. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Cyclosporine_Oral%20capsule_RLD%20050625_RV04-16.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

Примечание к таблице 190: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, СО – стандартное отклонение, * - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило – 0,69, что говорит о большей внутрииндивидуальной вариабельности параметра у мужчин. Отношение внутрииндивидуальной вариабельности AUC_{0-t} составило - 1,49, что говорит о большей внутрииндивидуальной вариабельности параметра у женщин. Таким образом, выявлены различия вариабельности фармакокинетики циклоспорина у мужчин и женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин не проводился, в связи с недостаточным для статистического анализа количеством данных.

Таким образом, можно судить о наличии различий внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин и женщин, однако проанализированных данных недостаточно для проверки гипотезы о наличии или отсутствии статистически значимых различий.

Таблица 191 демонстрирует, результаты анализа наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» путем оценки разницы отношений средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин. Значения, превышающие порог $\pm 0,2$ (наличие взаимосвязи «пол-лекарственная форма») не выявлены.

Таблица 191.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
2	0,97	0,96	0,99	1,03	-0,018	-0,069
3	0,95	0,97	1,01	0,96	-0,060	0,007

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разницы значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Проведен анализ ФК различий путем сравнения средних значений C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин, принимающих оба препарата (исследуемый и референтный) в 2 исследованиях циклоспорина, в которых участвовали субъекты обоего пола.

В исследовании №3 распределение логарифмированных данных для параметра C_{max} не было нормальным, поэтому для сравнения использовали критерий Манна-Уитни. Показано наличие статистически значимых различий фармакокинетики C_{max} и AUC_{0-t} циклоспорина у мужчин и женщин (см. таблицу 192). Анализ субпопуляций исследуемого и референтного препарата показал отсутствие статистически значимых различий у мужчин и женщин. Что говорит в пользу, того, что различия фармакокинетики предположительно не связаны со

сравниваемыми препаратами.

Таблица 192.

Фармакокинетические различия у мужчин и женщин из исследований циклоспорина.

№	ФК параметр	Пол	N	Средний ранг	Сумма рангов	U-критерий	Z	p (двухсторонняя)
3	lnAUC _{0-t}	мужчины	36	29,78	1072,00	392,000	-2,261	0,024
		женщины	32	39,81	1274,00			
	lnC _{max}	мужчины	36	29,39	1058,00	406,000	-2,089	0,037
		женщины	32	40,25	1288,00			

Примечание: № - номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; U-критерий – критерий Манна-Уитни; Z – стандартизованная оценка; p – значимость; ln – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

Таким образом, в одном исследовании выявлены статистически значимые различия ФК циклоспорина у мужчин и женщин. Однако проанализированных данных недостаточно для принятия решений о наличии или отсутствия гендерных различий ФК циклоспорина в целом.

Также в ходе работы рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 2 исследований воспроизведённых препаратов циклоспорина при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 193, в результате проведенных расчетов, выявлен только 1 случай, не укладывающийся в допустимый диапазон 90,00-111,11%. Анализ связи гендерной принадлежности и неэквивалентных результатов не проводился в связи с недостаточным количеством данных.

Таблица 193.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов циклоспорина у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
2	32	0,93	1,02	0,93	0,99	0,96	1,03	0,97	1,09
3	34	0,89*	1,00	0,94	1,00	0,97	1,05	0,93	1,00

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 90,00-111,11%.

Препараты циклоспорина могут быть включены в Перечень лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (Приложение №4), что требует сужения границ признания БЭ или применения подхода с масштабированием границ в исследовании с повторным дизайном.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ циклоспорина следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Эверолимус.

Эверолимус – противоопухолевое средство, ингибитор серин-трионинной киназы mTOR (в дозах 5-10 мг), также эверолимус применяется в трансплантологии (в дозах менее 1 мг) для

ингибирования пролиферативного сигнала, препятствующего отторжению аллотрансплантата. Максимальная концентрация достигается через 1-2 часа. Период полувыведения около 30 часов. Показано влияние пищи на фармакокинетику эверолимуса. Описан порядок терапевтического лекарственного мониторинга⁵⁶⁵⁷.

В результате анализа базы данных ФГБУ «НЦЭСМП» о результатах клинических исследований препаратов эверолимуса было найдено 1 исследование БЭ.

Исследование было выполнено с простым перекрёстным дизайном в 2 последовательностях, 2 режимах терапии, 2 периодах. В исследовании участвовали 27 взрослых здоровых добровольцев мужского пола. Препаратом сравнения был референтный препарат Афинитор®, изучалась дозировка 10 мг. Исследуемый и референтный препараты принимались натощак. Период отмывки в исследовании составил 14 дней, длительность забора образцов крови – 72 часа.

Для определения концентраций эверолимуса в качестве биоаналитического метода использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО был 1 нг/мл.

В результате анализа значений концентраций эверолимуса были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 194 представлены усредненные ФК параметры. На рисунке 46 представлены усреднённые ФК профили исследуемого и референтного препаратов эверолимуса.

Таблица 194.

Усредненные фармакокинетические параметры эверолимуса.

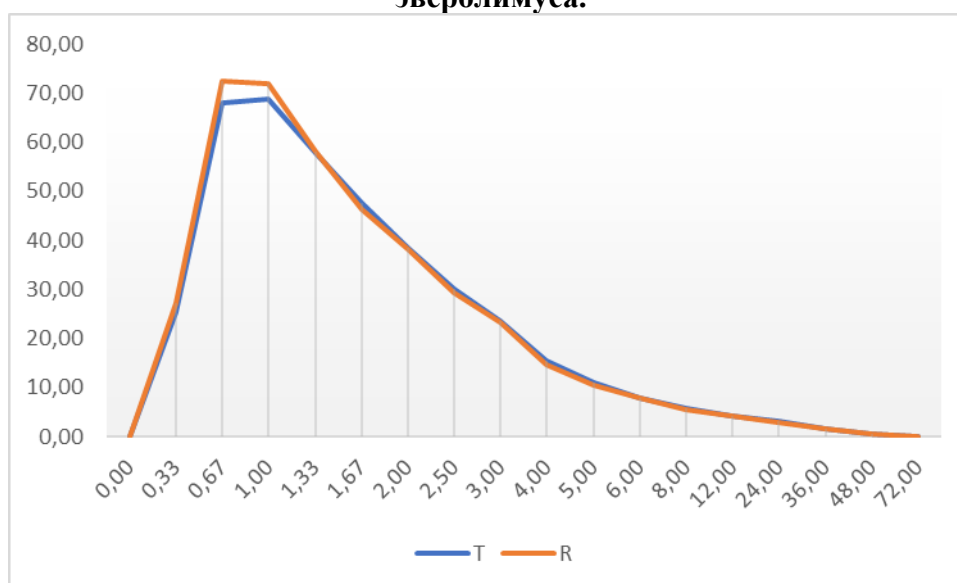
№	C_{max} Т, нг/мл (SD)	C_{max} R, нг/мл (SD)	AUC_{0-t} Т, нг*ч/мл (SD)	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл (SD)	t_{max} Т, ч (SD)	t_{max} R, ч (SD)
1	79,18 (18,24)	81,82 (24,71)	283,81 (118,19)	280,30 (127,40)	0,95 (0,39)	0,88 (0,32)

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; Т – исследуемый препарат; R – референтный препарат; SD – стандартное отклонение.

⁵⁶ Сертикаин®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448371/%D0%9B%D0%A1-002282\[2019\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448371/%D0%9B%D0%A1-002282[2019]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

⁵⁷ Афинитор®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001432482/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-002260_10\[2018\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001432482/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-002260_10[2018]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

Усредненные фармакокинетические профили исследуемого и референтного препарата эверолимуса.



Примечание: T – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

Результаты исследования позволяют судить о том, что t_{max} для эверолимуса находится в районе 0,5-1,3 часа, средние значения C_{max} находились на уровне 80 нг/мл.

Аналитическую методику определения эверолимуса следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования, например, НПКО менее 4 нг/мл. В проведенном исследовании НПКО был 1 нг/мл, т.е. правило «НПКО менее 5% от C_{max} » было соблюдено.

Период полувыведения эверолимуса составляет около 30 часов [411], поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа можно ограничиться общей длительностью около 72 часов, с учетом ЛФ с немедленным высвобождением. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 0,5-1,3 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения – 7 дней.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-72} исследуемого и референтного препаратов продемонстрировали следующие значения CV_{intra} – 19,22% и 33,08% соответственно. Таким образом, в данном исследовании получено высокое значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности эверолимуса – более 30%. Однако по данным литературы, сведений о высокой внутрииндивидуальной вариабельности эверолимуса не получено.

Так, в исследовании со стандартным дизайном сравнения приема натошак одной таблетки 5 мг с 5 таблетками 1 мг оригинального препарата, были получены значения CV_{intra} для C_{max} – 17,7% и для AUC_{0-t} – 12,4% [411].

В двух исследованиях со стандартным дизайном (натошак и после приема пищи)

дозировки 10 мг воспроизведенного препарата в сравнении с референтным препаратом получены значения CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} – 19,3% и 14,9% (натошак); 24,8% и 9,4% (после приема пищи)⁵⁸.

В двух исследованиях со стандартным дизайном (натошак и после приема пищи) дозировки 10 мг воспроизведенного препарата в сравнении с референтным препаратом получены значения CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} – 19,1% и 15,2% (натошак); 18,7% и 10,5% (после приема пищи)^{59,60}.

В двух исследованиях со стандартным дизайном (натошак и после приема пищи) дозировки 10 мг воспроизведенного препарата в сравнении с референтным препаратом получены значения CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} – 17,5% и 11,7% (натошак); 23,6% и 14,4% (после приема пищи)⁶¹.

На основании вышеизложенного можно считать, что эверолимус имеет низкую-умеренную внутрииндивидуальную вариабельность. Пулированные значения CV_{intra} C_{max} и AUC_{0-t} рассмотренных по данным литературы 4 исследований биоэквивалентности приема препаратов натошак показали следующие значения верхней границы 80% доверительного интервала – 14,7% для AUC_{0-t} и 19,6% для C_{max} .

Таблица 195.

Результаты анализа данных литературы исследований биоэквивалентности эверолимуса при приеме натошак

	Доза, мг	Дизайн	N	Длительность забора, ч	Период отмычки, сут	Аналитический метод	CV_{intra} C_{max} %	CV_{intra} AUC_{0-t} %	T_{max} Т, ч	T_{max} R, ч	$T_{1/2}$ Т, ч	$T_{1/2}$ R, ч
1	10	2x2x2	22	144	8-14	ВЭЖХ МС/МС	17,7	12,4	1.01 (0.50-2.48)	0.500 (0.50-1.02)	31.2 (4,79)	31.1 (4.84)
2	10	2x2x2	55	72	14	ВЭЖХ МС/МС	19,3	14,9	1.00 (0.50-3.00)	0.75 (0.25-4.00)	НД	НД
3	10	2x2x2	36	72	14	НД	19,1	15,2	1.33 (0.67-3.50)	1.0 (0.67-3.0)	28 (6)	27 (6)
4	10	2x2x2	36	72	НД	ВЭЖХ МС/МС	17,5	11,7	0.75 (0.50-	1.00 (0.50-	НД	НД

⁵⁸ Public Assessment Report Scientific discussion Everolimus. EU-procedure number: SE/H/1707/01-03/DC. [Электронный ресурс] // Swedish medical products agency. URL: https://docetp.mpa.se/LMF/Everolimus%20Ethypharm%20tablet%20ENG%20PAR_09001be682a5d3bf.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁵⁹ Public Assessment Report Scientific discussion Everolimus. EU-procedure number: NL/H/3977/001-003/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3989_003_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁶⁰ Public Assessment Report Scientific discussion Everolimus. EU-procedure number: NL/H/3987/001-003/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE_H_6250_001_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁶¹ Public Assessment Report Scientific discussion Everolimus. EU-procedure number: IS/H/0264/001-003/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/IS_H_0264_001_PAR_2of2.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

	Доза, мг	Дизайн	N	Длительность забора, ч	Период отмывки, сут	Аналитический метод	CV _{intra} C _{max} %	CV _{intra} AUC _{0-t} %	T _{max} T, ч	T _{max} R, ч	T _{1/2} T, ч	T _{1/2} R, ч
									2.00)	3.00)		

Примечание: ВЭЖХ МС/МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрической детекцией; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; T_{max} – время достижения максимальной концентрации; T_{1/2} – период полувыведения; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат, НД – нет данных (сведения в источнике литературы не приведены).

Таким образом, при планировании размера выборки в исследовании БЭ эверолимуса, следует ориентироваться на значения внутрииндивидуальной вариабельности 19%.

Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на результаты исследований БЭ препаратов эверолимуса не проводился, т.к. в исследовании, вошедшем в анализ, участвовали только субъекты мужского пола.

При планировании исследований препаратов эверолимуса следует иметь ввиду, что различия готовой ЛФ между воспроизведённым и референтным препаратом могут иметь критическое значение при приеме препаратов с пищей, т.к. для референтного препарата показано влияние приема жирной пищи на ФК эверолимуса. Поэтому помимо исследований в условиях натощак, также следует проводить исследования БЭ с приемом стандартизированной жирной пищи. Что также подтверждает анализ данных литературы (см. выше).

Особенностью препаратов эверолимуса является наличие различий в дозировании при применении по различным показаниям в онкологии или в трансплантологии.

Препараты эверолимуса в низких дозах для применения в трансплантологии относятся к препаратам с УТД, т.к. терапевтическое окно между эффективными концентрациями эверолимуса в трансплантологии и концентрациями, связанными с развитием СНЯ узкое; неоптимальные дозы или концентрации препарата могут привести к недостаточной эффективности или к тяжелым нежелательным реакциям⁶². Согласно инструкции референтного препарата эверолимус подлежит терапевтическому мониторингу на основе анализа концентраций действующего вещества, и коррекция доз осуществляется с минимальным шагом титрации (менее 20%). По данным FDA, эверолимус не обладает высокой внутрииндивидуальной вариабельностью^{62,63}.

Биоэквивалентность низких доз эверолимуса (до 1 мг) должна оцениваться как для

⁶² Product-Specific Draft Guidance on Everolimus 0.75 mg. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Everolimus_oral_tablet_RLD_21560_RC06-16.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁶³ Product-Specific Draft Guidance on Everolimus 5 mg. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Everolimus_draft_Oral%20tab_RLD%2022334_RC11-18.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

препаратов с УТД, т.е. с сужением границ признания БЭ до 90,00-111,11% или с применением подхода RSABE для исследований с повторным дизайном [236, 448]. Препарат-специфическое руководство ЕМА к планированию и оценке исследований БЭ эверолимуса рекомендует сужение границ до 90,00-111,11% только для параметра AUC_{0-72} , как наиболее значимого в отношении эффективности и безопасности терапии эверолимусом⁶.

В случае дозировок эверолимуса 2,5 - 10 мг требуется стандартный подход к оценке БЭ, т.е. границы признания БЭ 80,00-125,00%^{6,63}.

При планировании и оценке результатов исследований БЭ эверолимуса следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

3.4.3. Препараты аналоги эндогенных соединений

Колекальциферол.

Колекальциферол – аналог эндогенного витамина D₃, максимальная концентрация в тканях достигается через 4-5 часов. Сведения о времени достижения максимальной концентрации в крови и о периоде полувыведения не описаны⁶⁴.

В результате анализа базы данных ФГБУ ВО «ЯГМУ» и ФГБУ «НЦЭСМП» о результатах клинических исследований препаратов колекальциферола было выявлено 1 исследование БЭ.

Исследование было выполнено с простым перекрёстным дизайном в 2 последовательностях, 2 режимах терапии, 2 периодах. В исследовании участвовали 24 взрослых здоровых добровольца, 16 мужского и 8 женского пола. Препаратом сравнения был препарат колекальциферола, представленный на рынке, т.к. в России для препаратов колекальциферола референтный препарат не установлен. В исследовании изучалась дозировка 5000 МЕ (125 мкг). Исследуемые препараты принимались натощак. Период отмывки в исследовании составил 14 дней, длительность забора образцов крови – 24 часа (0; 3; 6; 8; 9; 11; 12; 13; 4; 15; 16; 18; 20; 24; 30; 36; 48; 72 ч). Также в исследовании определяли средний эндогенный уровень колекальциферола в течение 24 до приема исследуемых препаратов (-24; -10; -2; 0).

Для определения концентраций колекальциферола в качестве биоаналитического метода использовали ВЭЖХ МС/МС анализов, НПКО был 0,5 нг/мл.

В результате анализа значений концентраций колекальциферола скорректированных на эндогенную концентрацию были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 196 представлены усредненные ФК параметры после коррекции на эндогенную концентрацию.

Таблица 196.

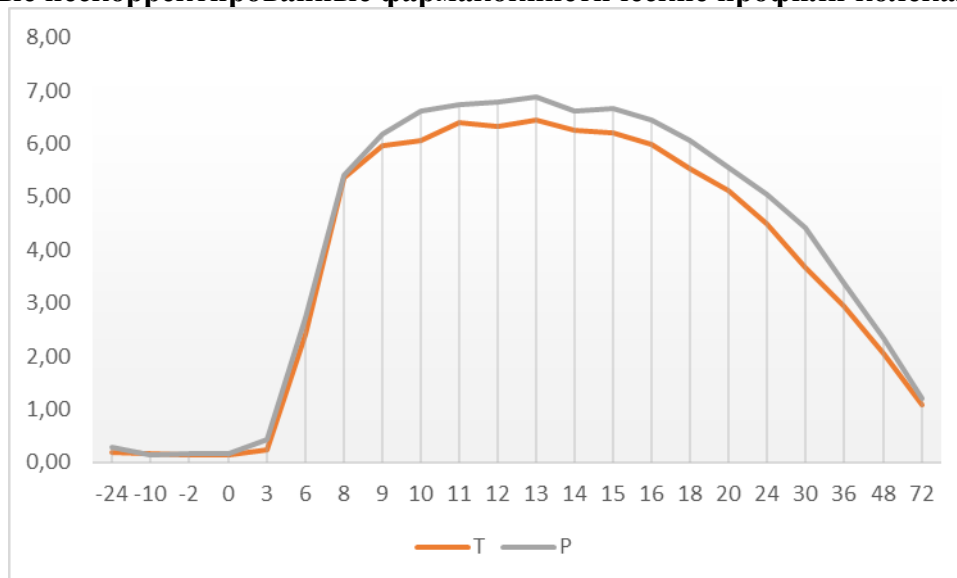
Усредненные фармакокинетические параметры колекальциферола.

№	C_{max} T, нг/мл, (SD)	C_{max} R, нг/мл, (SD)	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл, (SD)	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл, (SD)	t_{max} T, ч, (SD)	t_{max} R, ч, (SD)
1	6,80 (2,70)	7,09 (3,19)	198,29 (95,14)	220,22 (119,47)	13,17 (3,66)	12,36 (2,20)

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; SD – стандартное отклонение.

На рисунке 48 представлены эндогенный уровень колекальциферола и ФК профили исследуемых препаратов без коррекции на эндогенный уровень.

⁶⁴ Вигантол®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000036781/%D0%9F_N011712_01\[2016\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000036781/%D0%9F_N011712_01[2016]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

Усредненные нескорректированные фармакокинетические профили колекальциферола.

Примечание: T – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

В исследовании до приема препаратов у части добровольцев обнаруживалась эндогенная концентрация колекальциферола. Средние значения эндогенной концентрации за 24 ч в группе изучаемого препарата (n=3) составляли 1,27 ($\pm 0,55$) нг/мл и в группе препарата сравнения (n=5) - 0,98 ($\pm 0,55$) нг/мл. В течение 24 ч концентрации колекальциферола не претерпевали значимых колебаний. С учетом полученных в исследовании нескорректированных средних значений после приема колекальциферола в дозировке 125 мкг C_{max} для исследуемого препарата составила 6,96 ($\pm 2,79$) нг/мл и препарата сравнения - 7,29 ($\pm 3,28$) нг/мл. Выявленный у части добровольцев эндогенный уровень колекальциферола составлял более 5% от C_{max} .

По данным литературы, значения эндогенных концентраций колекальциферола составляли около 1 нг/мл, после приема 70 мкг колекальциферола C_{max} составило около 4 нг/мл, t_{max} - 12-24 ч [306, 443]. Метод определения колекальциферола – ВЭЖХ МС/МС, НПКО 0,5 нг/мл.

По данным Wright et al., 2015 концентрации эндогенного колекальциферола составляли около 1-1,5 нг/мл, после приема 5600 МЕ колекальциферола (140 мкг) C_{max} составила около 11 нг/мл, t_{max} - 12,5-13,5 ч [440]. Метод определения колекальциферола – ВЭЖХ МС/МС, НПКО 0,5 нг/мл.

Согласно данным литературы в 4 исследованиях биоэквивалентности с определением концентраций колекальциферола получены следующие ФК параметры (см. таблицу 197)^{65,66} [101].

⁶⁵ Public Assessment Report Alendronat/Cholecalciferol. EU-procedure number: DK/H/2582/001-002/DC 08.02.2018. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DK_H_2582_001_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁶⁶ Public Assessment Report Alendronat/Cholecalciferol. EU-procedure number: NL/H/3578/001/DC 16.11.2017. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h117968.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).

Таблица 197.

Усредненные фармакокинетические параметры колекальциферола по данным литературы.

№	Дозировка, мкг	$C_{max} T$, мкг/мл, (SD)	$C_{max} R$, мкг/мл, (SD)	$AUC_{0-t} T$, мкг*ч/мл, (SD)	$AUC_{0-t} R$, мкг*ч/мл, (SD)	$t_{max} T$, ч	$t_{max} R$, ч	$t_{1/2} T$, ч, (SD)	$t_{1/2} R$, ч, (SD)
1	140	12,77 (3,99)*	13,13 (3,41)*	455,92 (142,97)*	475,93 (133,64)*	12,00	12,00	21,03 (5,71)	21,34 (5,71)
2	140	8,50 (1,80)	8,20 (1,60)	303,00 (71,00)	295,00 (58,00)	14,00	14,00	НД	НД
3**	70	4,19 (1,18)	4,29 (1,29)	116,40 (44,86)	117,79 (49,32)	10,00	10,00	17,58 (5,51)	16,55 (4,29)
		4,17 (0,93)	4,29 (1,14)	124,75 (35,98)	127,28 (40,34)	12,00	12,00	18,31 (4,78)	17,53 (4,31)
4	70	5,90 (3,30)*	6,60 (3,10)*	296,40 (375,50)*	337,90 (344,20)*	12,00	9,00	НД	НД
5	140	12,20 (5,60)*	13,00 (5,90)*	490,20 (259,60)*	518,70 (269,80)*	10,00	9,00	НД	НД

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T_{max} – время достижения максимальной концентрации; $T_{1/2}$ – период полувыведения; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; SD – стандартное отклонение; * – значения без коррекции на эндогенный уровень (эндогенную концентрацию не определяли); ** исследование с полным повторным дизайном (значения фармакокинетических параметров приведены для каждого периода).

Таким образом, можно судить о наличии базовых эндогенных концентраций колекальциферола на уровне 1-1,5 нг/мл и сопоставимости ФК после приема экзогенного колекальциферола. При приеме дозировки 70 мкг, максимальные концентрации устанавливаются на уровне 4-6 нг/мл, при приеме 140 мкг – 8-13 нг/мл, t_{max} – 9-14 ч.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-72} исследуемого и референтного препаратов продемонстрировали следующие значения CV_{intra} – 22,80% и 21,58% соответственно. Таким образом, в данном исследовании получены невысокие значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности колекальциферола для обоих параметров.

В литературе данные о коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности параметра C_{max} также говорят о не высокой вариабельности (14-26%), в отношении параметра AUC_{0-t} данные противоречивы (12-42%).

Таблица 198.

Результаты анализа данных литературы исследований биоэквивалентности колекальциферола при приеме натошак

	Доза, мкг	Дизайн	N	$CV_{intra} C_{max}, \%$	$CV_{intra} AUC_{0-t}, \%$
1	140	2x2x2	26	14	12
2	140	2x2x4	55	11*	14*
3	70	2x2x4	41	26*	42*
4	70	2x2x2	28	13	17
5	140	2x2x2	60	21	19

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора

последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; Т – исследуемый препарат; R – референтный препарат, НД – нет данных (сведения в источнике литературы не приведены); * – значения внутрииндивидуальной вариабельности препарата сравнения; $2 \times 2 \times 2$ – простой перекрестный дизайн приема 2 препаратов, в 2 последовательностях в 2 периодах; $2 \times 2 \times 2$ – полный повторный перекрестный дизайн приема 2 препаратов, в 2 последовательностях в 4 периодах.

Пулирование данных CV_{intra} 3 исследований стандартного дизайна ($2 \times 2 \times 2$), описанных в литературе и результатов нашего исследования продемонстрировало следующие значения: для C_{max} – 18,84% (верхняя граница 80% доверительного интервала 19,95%), для AUC_{0-t} – 17,87% (верхняя граница 80% доверительного интервала 18,92%).

Пулирование данных CV_{intra} 2 исследований полного повторного дизайна ($2 \times 2 \times 4$), описанных в литературе продемонстрировало следующие значения: для C_{max} – 18,79% (верхняя граница 80% доверительного интервала 19,52%), для AUC_{0-t} – 28,89% (верхняя граница 80% доверительного интервала 30,00%).

Таким образом, на основании вышеизложенного можно предполагать, что колекальциферол скорее не обладает высокой внутрииндивидуальной вариабельностью. Однако при расчете размера выборки стоит ориентироваться на значения вариабельности 20-30 %.

В рамках анализа также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности колекальциферола для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола, проведено сравнение средних C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин. Показаны $CV_{intra} C_{max}$ – 28% и $CV_{intra} AUC_{0-t}$ – 25% в группе мужчин, 8% и 12% в группе женщин, соответственно. Анализ взаимосвязи «пол-лекарственная форма» не выявил клинически значимых различий, симуляционные 90% доверительные интервалы были в установленных границах БЭ 80,00-125,00%.

Сравнительный анализ средних ФК параметров не выявил статистически значимых различий (см. таблицу 199).

Таблица 199.

Сравнение средних C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин в исследовании биоэквивалентности колекальциферола

ФК параметр	Пол	N	Среднее	Станд. отклонение	t критерий	Степень свободы	p
lnAUC	мужчины	32	5,188	0,601	-0,607	45,823	0,547
	женщины	16	5,269	0,315			
lnCmax	мужчины	32	1,824	0,517	-0,733	42,669	0,467
	женщины	16	1,899	0,179			

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови.

Препараты колекальциферола не являются высоковариабельными, однако относятся к ЛП – аналогам эндогенных соединений. Целесообразно включить колекальциферол в Перечень лекарственных средств аналогов эндогенных соединений (см. Приложение №5). При планировании и оценке результатов исследований БЭ колекальциферола следует

руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Левокарнитин.

Левокарнитин – метаболическое средство, аналог эндогенных соединений, родственное витаминам группы В. Максимальная концентрация достигается через 3 часа после приема внутрь. Данных о периоде полувыведения нет⁶⁷.

В результате анализа базы данных ФГБУ «НЦЭСМП» о результатах клинических исследований препаратов левокарнитина было отобрано 3 исследования БЭ. Оценка 3-х исследований БЭ левокарнитина показала, что во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн (2x2x2). Изучались лекарственные формы - раствор для приема внутрь и гранулы для приготовления раствора для приема внутрь. Препаратом сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Элькар®, изучались различные дозы от 900 мг до 2500 мг. Период отмывки в исследованиях составил 7 и 14 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора варьировало в различных исследованиях. В 2 исследованиях оценивали эндогенный уровень за несколько часов до приема препаратов. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 18 до 36 добровольцев (Приложение №1).

В качестве биоаналитического метода определения левокарнитина в рассмотренных исследованиях использовали ВЭЖХ с масс-спектрометрической или тандемной масс-спектрометрической детекцией аналитов с НПКО в диапазоне 0,5 – 2,5 мкг/мл (Приложение №1).

В таблице 200 представлены средние значения эндогенных концентраций левокарнитина и их доля по отношению к C_{max} после приема исследуемых препаратов.

Таблица 200.

Доля средних эндогенных концентраций левокарнитина от средних значений C_{max} .

№	Врем. точка	Эндогенная концентрация мкг/мл, Т	Эндогенная концентрация мкг/мл, R	C_{max} , Т, мкг/мл	C_{max} , R, мкг/мл	Доля ЭК от C_{max} , Т %	Доля ЭК от C_{max} , R %
1	0	3,14	3,56	6,28	6,74	50,00	52,82
2	-1,5; -1; 0	7,70	8,27	18,00	19,08	42,78	43,34
3	-2; -1,5; -1; 0	<0,5	<0,5	16,73	17,40	<2,99	<2,87

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; Т – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

Как видно из таблицы, два исследования левокарнитина демонстрируют средние значения эндогенных концентраций, значительно превышающие 5% от C_{max} . По данным литературы, эндогенные концентрации левокарнитина составляют 40-50 мкмоль/л [219], что в пересчете в пикограммы на миллилитр (при условии, что в 1 моле левокарнитина содержится 161,2 г вещества) составляет приблизительно 6,4-8 мкг/мл. В приведенном исследовании использовали

⁶⁷ Элькар®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448096/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-006143_10\[2010\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448096/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-006143_10[2010]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

метод ВЭЖХ МС/МС с НПКО 0,1 мкмоль/л (около 0,016 мкг/мл). Также были выявлены статистически значимые различия в эндогенных концентрациях левокарнитина у мужчин и женщин (31,6–60,4 мкмоль/л у мужчин и 26,2–50,6 мкмоль/л у женщин).

Таким образом, полученные в 3 рассмотренных исследованиях результаты противоречивы, т.к. получены эндогенные концентрации, отличающиеся друг от друга, однако в исследовании №1 и №2 эндогенные уровни в целом близки с описанными в литературе. Результаты исследований подтвердили эквивалентность фармакокинетики левокарнитина в отношении параметров C_{max} , AUC_{0-t} .

В результате анализа значений концентраций левокарнитина были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 201 представлены усредненные ФК параметры, на рисунках 49 и 50 представлены ФК профили.

Таблица 201.

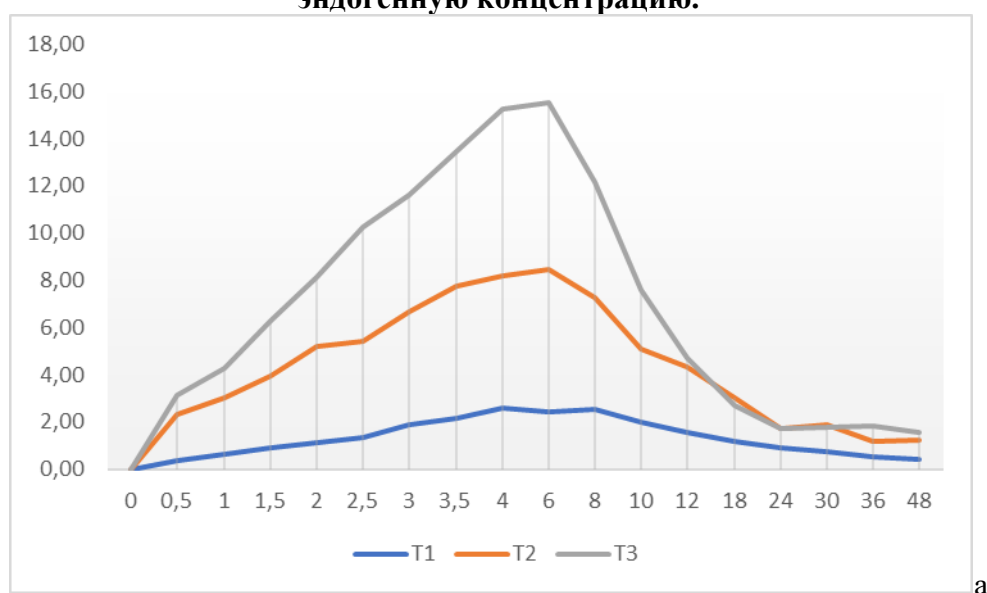
Усредненные фармакокинетические параметры левокарнитина.

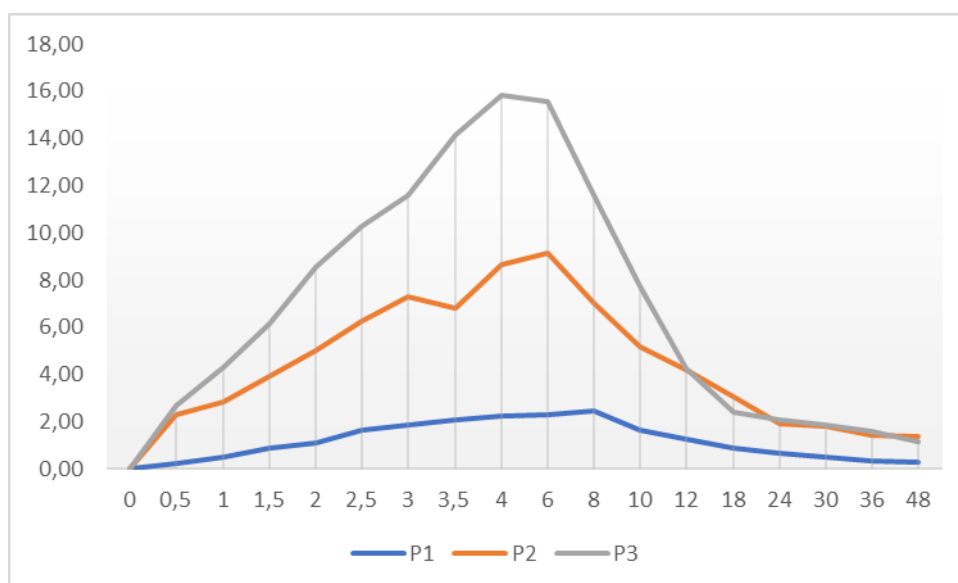
№	C_{max} T, мкг/мл	C_{max} R, мкг/мл	AUC_{0-t} T, мкг*ч/мл	AUC_{0-t} R, мкг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	6,28*/3,14**	6,74*/3,17**	244,37*/62,64**	256,66*/47,44**	7,00	6,81
2	18,00*/10,31**	19,08*/10,81**	502,59*/141,76**	527,11*/148,11**	5,13	4,67
3	16,73**	17,40**	196,70**	192,05**	5,08	4,81
Mean	12,14*/6,73**	12,91*/6,99**	373,48*/102,20**	391,89*/97,78**	5,74	5,43
SD	8,29*/5,07**	8,73*/5,40**	182,59*/55,95**	191,24*/71,19**	1,09	1,20

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; * – значения без коррекции на эндогенный уровень; ** – значения скорректированные.

Рисунок 49.

Усредненные фармакокинетические профили левокарнитина с коррекцией на эндогенную концентрацию.



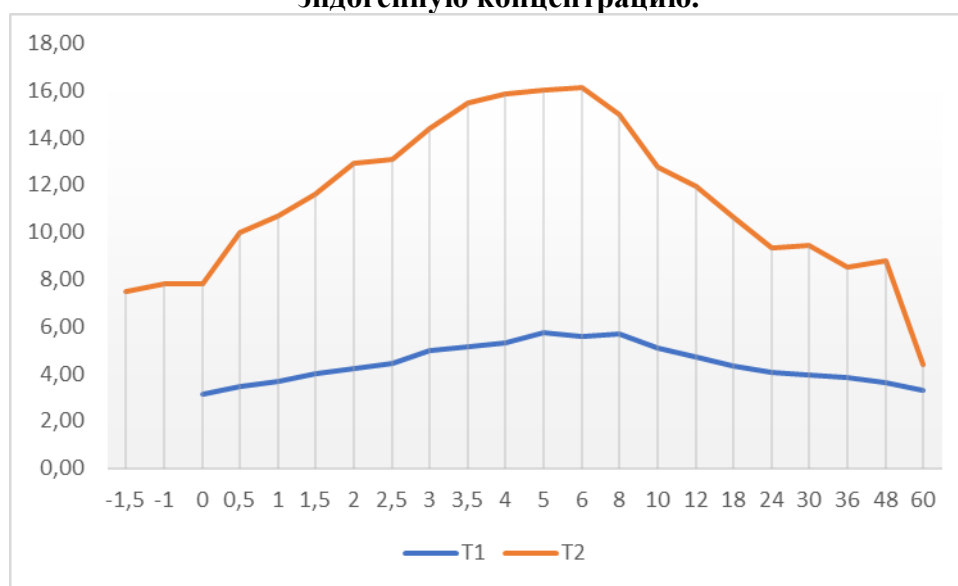


б

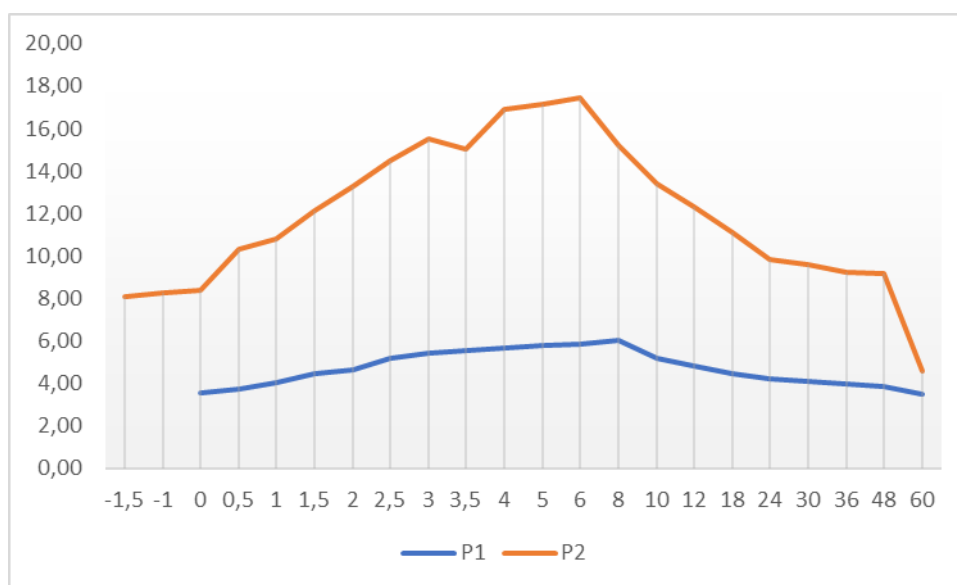
Примечание: а) фармакокинетические профили исследуемых препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T3 и P1-P3 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Рисунок 50.

Усредненные фармакокинетические профили левокарнитина без коррекции на эндогенную концентрацию.



а



б

Примечание: а) фармакокинетические профили исследуемых препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T3 и P1-P3 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Результаты исследований №2 и №3 позволяют предположить о том, что t_{max} для левокарнитина находится в районе 5 часов, средние значения скорректированной C_{max} находились на уровне 10-17 мкг/мл, значения не скорректированной C_{max} – 18-19 мкг/мл. В исследовании №1 получены результаты, значительно отличающиеся от других, при этом аналитический метод не позволил добиться требуемого НПКО менее 5% от C_{max} .

В исследовании Sahajwalla C.G., et al, 1995 максимальные концентрации карнитина были достигнуты через 3 часа после приема таблеток и перорального раствора левокарнитина и находились на уровне 80-90 нмоль/мл (около 13-14,5 мкг/мл). В качестве аналитического метода использовали радиоферментный анализ (НПКО метода не указан) [377].

Таким образом, можно предположить, что время достижения максимальной концентрации левокарнитина может варьировать в диапазоне 3-7 часов, значения средних C_{max} до коррекции на эндогенный уровень варьировали от 6 до 19 мкг/мл с учетом применения разных ЛФ и дозировок левокарнитина, а также использования различных аналитических методик.

Аналитическую методику определения левокарнитина следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования, например, НПКО менее 0,3-0,95 мкг/мл (5% от средних C_{max} 6-19 мкг/мл).

Период полувыведения левокарнитина в проведенных исследованиях БЭ варьировал в диапазоне 9-19 часов (при расчете $t_{1/2}=0,693 \cdot MRT$), поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа можно ограничиться общей длительностью около 72 часов, с учетом ЛФ с немедленным высвобождением. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 3-7 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения - 7 дней. Для более точных прогнозов ФК левокарнитина необходимо накопить больше данных о ФК исследованиях.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности представлены в таблице 202, и демонстрируют, что в 3 исследованиях левокарнитина не была обнаружена высокая вариабельность хотя бы одного из ФК параметров.

Таблица 202.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности левокарнитина

№		
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	12,60	21,54
2	20,04	12,64
3	16,25	14,16
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	17,57 (19,06)	15,57 (16,89)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – 80% доверительный интервал.

Полученные значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности левокарнитина были «пулированы». «Результаты «пулирования» данных всех исследований показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ и AUC_{0-t} не превышают 30% (17%; верхняя граница доверительного интервала 19%, и 15%; верхняя граница доверительного интервала 17%, соответственно). При планировании размера выборки в исследования левокарнитина следует ориентироваться на вариабельность 19%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности левокарнитина для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 203). Всего в 3 исследованиях в статический анализ были включены данные от 72 субъектов, из которых 26 было мужского пола и соответственно 46 женского.

Таким образом, в исследованиях левокарнитина субъекты мужского и женского пола не демонстрировали высокие значения CV_{intra} .

Таблица 203.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %		
1	11	7	23,63	15,20	13,62	9,08	0,58	0,60
2	11	25	9,79	18,99	14,02	21,04	1,43	1,11
3	4	14	23,41	22,92	12,47	16,12	0,53	0,70
СРЗНАЧ			18,94	19,04	13,37	15,41	0,85*	0,80*
СРГЕОМ			17,56	18,77	13,35	14,55		
МАКС			23,63	22,92	14,02	21,04		
МИН			9,79	15,20	12,47	9,08		
СО			7,93	3,86	0,81	6,01		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное

отклонение, * - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин в сравнении с женщинами.

Анализ средних значений внутрииндивидуальной вариабельности параметра C_{max} показал незначительно большие значения в группе мужчин ($18,94 \pm 7,93$ и $13,37 \pm 0,81$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами составило – 0,85, что также демонстрирует большую внутрииндивидуальную вариабельность у женщин. Анализ сравнения средних значений внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=1,211$; $p=0,292$).

В отношении параметра AUC_{0-t} показаны незначительно большие значения в группе мужчин ($19,04 \pm 3,86$ и $15,41 \pm 6,01$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 0,80. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=0,878$; $p=0,437$).

Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК левокарнитина у мужчин незначительно выше, чем у женщин, однако, различия статистически не значимы. Возможно, это связано со статистически значимыми различиями в эндогенных концентрациях левокарнитина у мужчин и женщин [219].

Таблица 204 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. Показано отсутствие случаев наличия взаимосвязи «пол – готовая ЛФ» в исследованиях БЭ левокарнитина.

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=0,831$; $p=0,453$) и для AUC_{0-t} ($t=0,336$; $p=0,754$).

Таблица 204.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препаратов левокарнитина у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC
1	0,99	0,95	0,89	0,98	0,103	-0,026
2	0,93	0,99	0,95	0,95	-0,015	0,036
3	0,95	1,06	0,96	1,03	-0,005	0,023

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разницы значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R).

Проведен анализ ФК различий путем сравнения значений C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин, принимающих оба препарата (исследуемый и референтный) в 3 исследованиях

левокарнитина, в которых участвовали субъекты обоего пола.

В двух исследованиях (№1 и №3) выявлены статистически значимые различия в отношении AUC_{0-t} (см. таблицу 205). Для сравнения использовали логарифмированные данные как наиболее близкие к нормальному распределению. Т.к. распределение не являлось нормальным, анализ проводили с помощью критерия Манна-Уитни.

Таблица 205.
Фармакокинетические различия у мужчин и женщин из исследований левокарнитина.

№	ФК параметр	Пол	N	Средний ранг	Сумма рангов	U Манна-Уитни	Z	p (двухсторонняя)
1	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	22	14,14	311,00	58,000	-3,115	0,001
		женщины	14	25,36	355,00			
3	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	8	25,25	202,00	58,000	-2,055	0,040
		женщины	28	16,57	464,00			

Примечание: № - номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; t-критерий – критерий Стьюдента; p – значимость; ln – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

Аналогичный анализ в субпопуляции только исследуемого препарата также показал наличие статистически значимых различий у мужчин и женщин в исследовании №1 (см. таблицу 206). Для референтного препарата различия не были значимыми.

Таблица 206.
Фармакокинетические различия у мужчин и женщин в субпопуляции исследуемого препарата.

№	ФК параметр	Пол	N	Средний ранг	Сумма рангов	U Манна-Уитни	Z	p
№1	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	11	6,82	75,00	9,000	-2,672	0,006
		женщины	7	13,71	96,00			

Примечание: № - номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; t-критерий – критерий Стьюдента; p – значимость; ln – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и точечной оценки, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 3 исследований воспроизведённых препаратов левокарнитина при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 207, в результате проведенных расчетов, во всех случаях получены доверительные интервалы, укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 207.
90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов левокарнитина у мужчин и женщин.

	N	C_{max} М		AUC М		C_{max} Ж		AUC Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	18	0,865	1,1344	0,874	1,042	0,820	0,960	0,930	1,033
2	36	0,898	0,9709	0,915	1,064	0,898	1,003	0,875	1,033
3	18	0,833	1,0904	0,927	1,207	0,891	1,030	0,943	1,136

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; M – мужчины; $Ж$ – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала.

Препараты левокарнитина могут быть отнесены к ЛП – АЭС и включены в Печень лекарственных средств аналогов эндогенных соединений (Приложение №5).

При планировании и оценке результатов исследований БЭ левокарнитина следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Мелатонин.

Мелатонин – является синтетическим аналогом гормона гипофиза, нормализует циркадные ритмы осуществляет адаптогенное действие. При приеме внутрь натошак быстро всасывается (0,75 часа и около 3 часов после приема пищи) имеет короткий период полувыведения 3,5-4 часа. У женщин отмечается 3-4 кратное увеличение C_{max} . Эндогенный уровень подвержен циркадным колебаниям^{68,69}.

В анализ отобрано 7 исследований БЭ мелатонина. Во всех рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн (2x2x2). Препаратом сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Мелаксен®, изучалась доза 6 мг (2 таблетки по 3 мг). Период отмывки в исследованиях варьировал от 2 до 14 дней. В части исследований определяли эндогенный уровень мелатонина, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 18 до 40 добровольцев (Приложение №1).

В качестве биоаналитического метода определения мелатонина во всех исследованиях использовали ВЭЖХ с масс-спектрометрической или tandemной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО варьировал в диапазоне 0,001 – 1 нг/мл (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций мелатонина были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 208 представлены усредненные ФК параметры. На рисунке 51 представлены усредненные ФК профили мелатонина.

Таблица 208.

Усредненные фармакокинетические параметры мелатонина.

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
1	11,13	11,24	26,81	27,72	0,89	0,86
2	3,38	3,42	5,67	5,60	0,84	0,76
3	5,54	5,86	11,00	11,65	0,81	0,85
4	10,80	11,11	17,78	17,78	1,08	1,17

⁶⁸ Мелаксен®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448759/%D0%9F_N015325_01\[2008\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448759/%D0%9F_N015325_01[2008]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

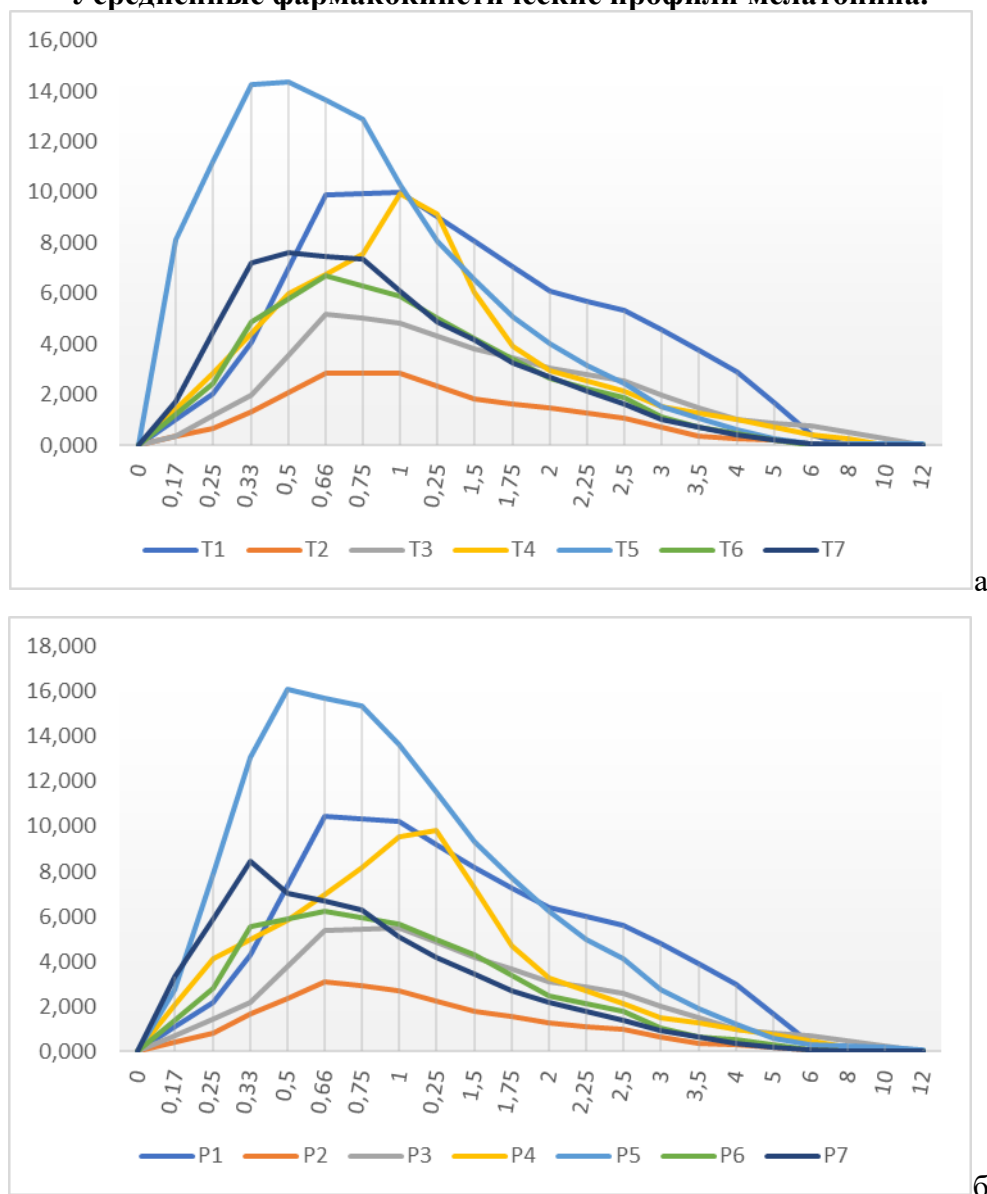
⁶⁹ Циркадин®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001420912/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-002400_10\[2014\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001420912/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-002400_10[2014]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч
5	16,83	18,74	22,35	29,10	0,48	0,61
6	7,89	7,66	11,96	11,88	0,72	0,67
7	9,21	9,57	12,82	11,71	0,61	0,50
Mean	9,25	9,66	15,48	16,49	0,78	0,77
SD	4,35	4,91	7,26	8,88	0,20	0,22

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 51.

Усредненные фармакокинетические профили мелатонина.



Примечание: а) фармакокинетические профили исследуемых препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T7 и P1-P7 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ.

Результаты исследования позволяют судить о том, что t_{max} для мелатонина находится в районе 0,6-1 часа, средние значения C_{max} находились на уровне 10 (± 5) нг/мл.

Аналитическую методику определения мелатонина следует планировать с учетом

ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования, например, НПКО менее 0,25-0,75 нг/мл. В проведенных исследованиях НПКО были 0,001-1 нг/мл, т.е. правило НПКО менее 5% от C_{max} было соблюдено в большинстве исследований.

Период полувыведения мелатонина составляет около 3,5-4 часа (по данным исследований биоэквивалентности $t_{1/2}$ варьировал от 0,6 до 1,4 часов), поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа можно ограничиться общей длительностью около 12-16 часов. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 0,6-1 часа. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения - 7 дней.

В таблице 209 представлены средние значения эндогенных концентраций мелатонина и их доля по отношению к C_{max} после приема исследуемых препаратов.

Таблица 209.

Доля средних эндогенных концентраций мелатонина от средних значений C_{max} .

№	Врем. точка	Эндогенная концентрация, Т	Эндогенная концентрация, R	C_{max} , Т	C_{max} , R	Доля ЭК от C_{max} , Т %	Доля ЭК от C_{max} , R %
1	0	<1 нг/мл	<1 нг/мл	11,13	11,24	<8,98	<8,90
2	-2; -1,33; 0	30,78 пг/мл	31,02 пг/мл	3379,97 пг/мл	3419,65 пг/мл	0,91	0,91
3	-4; -3; -2; -1,5; -1; -0,667; -0,333; -0,166; 0	0,06 нг/мл	0,06 нг/мл	5,54 нг/мл	5,86 нг/мл	1,12	1,06
4	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12	21,07 пг/мл	21,80 пг/мл	10799,43 пг/мл	11112,21 пг/мл	0,20	0,20
5	-1,5; -1; 0	0,12 нг/мл	0,18 нг/мл	16,83 нг/мл	18,74 нг/мл	0,73	0,99
6	-2; -1; 0	36,06 пг/мл	30,43 пг/мл	7887,59 пг/мл	7659,35 пг/мл	0,46	0,40
7	8,5; 11,5; 14; 16,5; 19; 21;	0,01 нг/мл	0,01 нг/мл	9,205 нг/мл	9,574 нг/мл	0,11	0,10

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; Т – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

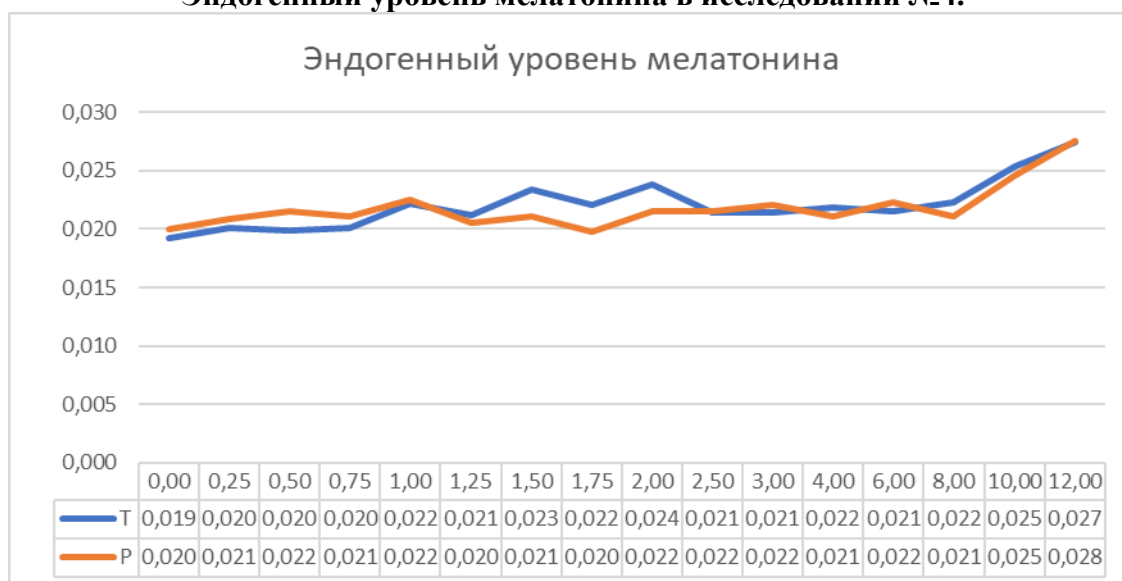
В исследовании №3 определяли эндогенный уровень 1 добровольца в течение 4 часов, была показана динамика концентраций эндогенного мелатонина от 0,087 до 0,011 нг/мл (см. рисунок 52).

Рисунок 52.

Эндогенный уровень мелатонина в исследовании №3.

В исследовании №4 определяли эндогенный уровень у всех добровольцев в течение 12 часов до приема исследуемых препаратов, была показана динамика концентраций эндогенного мелатонина от 0,019 до 0,028 нг/мл (см. рисунок 53).

Рисунок 53

Эндогенный уровень мелатонина в исследовании №4.

В исследовании №7 определяли эндогенный уровень у всех добровольцев в следующие временные точки 8,5 ч; 11,5 ч; 14 ч; 16,5 ч; 19 ч; 21 ч. Были показаны крайне низкие концентрации эндогенного мелатонина (ниже НПКО), с отдельными случайными значениями выше НПКО, поэтому график «концентрация-время» не строили. Средние значения эндогенных концентраций мелатонина составили 0,01 нг/мл, т.е. менее НПКО.

Как видно средние эндогенные концентрации только в 1 исследовании превысили 5% от C_{max} . Таким образом, в исследованиях БЭ мелатонина следует определять эндогенную

концентрацию. Согласно данным литературы, мелатонин обладает циркадным ритмом, который зависит от освещенности. Концентрация мелатонина в организме незначительна днем (1–3 пг/мл) и начинает возрастать только за два часа до времени отхода ко сну (если нет яркого света), при выключенном свете она увеличивается (до 100–300 пг/мл) [18]. Исследование должно проводиться в светлое время суток, освещенность помещения, в котором находятся добровольцы, должна быть одинаковой на всем протяжении отбора проб крови. Поэтому целесообразно определять эндогенную концентрацию в течение того времени, которое будет определено для изучения концентраций мелатонина после приема препаратов. Т.е. если запланирован анализ концентраций в течение 12 часов в 16 точках, то эндогенную концентрацию следует определять в аналогичных временных точках до приема исследуемых препаратов. Например, в точках - 0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 3; 3,5; 4; 5; 6; 12 за день до приема исследуемых препаратов.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности представлены в таблице 210, и демонстрируют, что в 4 исследованиях из 7 была обнаружена высокая вариабельность хотя бы одного из ФК параметров.

Таблица 210.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности мелатонина.

№		
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	17,40	14,90
2	37,97*	36,39*
3	18,69	18,26
4	23,17	17,05
5	37,70*	29,43
6	46,74*	48,08*
7	25,80	34,17*
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	31,42 (33,02)	31,10 (32,69)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; * – значения превышающие 30%.

Полученные значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности мелатонина были «пулированы». Результаты «пулирования» данных всех исследований показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ и AUC_{0-t} мелатонина превышают 30% (31%; верхняя граница 80% доверительного интервала 33%, и 31%; верхняя граница 80% доверительного интервала 32%, соответственно).

Таким образом, в 4 из 7 исследований продемонстрирована высокая внутрииндивидуальная вариабельность мелатонина, что говорит об «умеренной» высокой внутрииндивидуальной вариабельности мелатонина (высокая вариабельность

продемонстрирована в 67% исследований) [98]. При планировании размера выборки в исследования БЭ следует ориентироваться на вариабельность 33%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности мелатонина для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 211). Всего в исследованиях мелатонина в статический анализ были включены данные от 190 субъектов, из которых 95 было мужского пола и соответственно 95 женского.

В 6 из 7 исследований участвовали субъекты обоего пола, в 1 исследовании, соответственно участвовали субъекты только одного пола. В 6 исследованиях мелатонина участвовало 67 субъектов мужского пола и 95 женского. Высокие значения CV_{intra} фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} (более 30 %), были получены в 3 исследованиях у мужчин и 4 у женщин.

Таблица 211.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности мелатонина у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	11	13	17,67	19,71	13,29	14,51	0,75	0,74
2	8	16	43,31*	41,86*	35,73*	36,89*	0,82	0,88
3	4	14	14,59	16,06	19,72	20,34	1,35	1,27
5	9	19	17,56	24,76	34,69*	44,07*	1,98	1,78
6	15	13	55,97*	51,24*	42,50*	44,77*	0,76	0,87
7	20	20	32,34*	19,31	32,40*	23,63	1,00	1,22
СРЗНАЧ			30,24	28,82	29,72	30,70	1,11**	1,13**
СРГЕОМ			26,61	26,21	27,65	28,24		
МАКС			55,97	51,24	42,50	44,77		
МИН			14,59	16,06	13,29	14,51		
СО			16,74	14,32	10,97	12,92		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Анализ средних значений внутрииндивидуальной вариабельности параметра C_{max} показал незначительно большие значения в группе мужчин ($30,24 \pm 16,74$ и $29,72 \pm 10,97$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами составило – 1,11, что, наоборот, демонстрирует незначительно большую внутрииндивидуальную вариабельность у женщин. Анализ сравнения средних значений внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=0,063$; $p=0,951$).

В отношении параметра AUC_{0-t} показаны незначительно большие значения в группе женщин ($30,70 \pm 12,19$ и $28,82 \pm 14,32$, соответственно). Отношение значений вариабельности

между женщинами и мужчинами составило 1,13. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,239$; $p=0,816$).

Можно судить о том, что выявленные различия в значениях внутрииндивидуальной вариабельности параметров ФК мелатонина у женщин и мужчин статистически не значимы.

Таким образом, высокая внутрииндивидуальная вариабельность ФК мелатонина хотя бы одного изучаемого ФК параметра наблюдалась у мужчин в 3 исследованиях из 6, у женщин в 4 исследованиях из 6. Т.е. частота встречаемости высокой вариабельности у женщин была выше. Анализ ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров, изученных в исследованиях БЭ мелатонина, выполнили, используя точный критерий Фишера (F), для чего была построена таблица сопряженности (см. таблицу 212). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности не выявил статистически значимых различий ($Fp=0,621$; $p>0,05$).

Таблица 212.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности мелатонина.

	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров более 30% n=7	Внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров менее 30% n=5
Мужской пол n=6	3	3
Женский пол n=6	4	2

Примечание: n – количество наблюдений.

Таблица 213 демонстрирует отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. Показано отсутствие случаев наличия взаимосвязи «пол–лекарственная форма» в исследованиях БЭ мелатонина.

Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=-0,418$; $p=0,685$) и для AUC_{0-t} ($t=-1,153$; $p=0,293$).

Таблица 213.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препаратов мелатонина у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1	0,95	0,87	1,02	1,03	-0,06	-0,16
2	1,05	0,86	0,92	1,05	0,13	-0,19
3	0,85	0,86	0,97	0,95	-0,12	-0,09

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
5	1,04	1,00	1,03	1,00	0,01	0,00
6	1,02	0,98	1,00	0,99	0,02	-0,01
7	1,00	1,14	0,87	1,02	0,14	0,12

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * - значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Проведен анализ ФК различий путем сравнения значений C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин, принимающих оба препарата (исследуемый и референтный) в 6 исследованиях мелатонина, в которых участвовали субъекты обоего пола.

В 2 исследованиях были выявлены статистически значимые различия у мужчин и женщин для параметров C_{max} и AUC_{0-t} (см. таблицу 214). Распределение логарифмированных данных было близко к нормальному, поэтому для сравнения использовали критерий Стьюдента. Аналогичный анализ в субпопуляции только исследуемого препарата также показал наличие статистически значимых различий у мужчин и женщин.

Таблица 214.

Фармакокинетические различия у мужчин и женщин из исследований мелатонина.

№	ФК параметр	Пол	N	Среднее	Стандартны е отклонения	Стандартна я средняя ошибка	t- критерий	Степен и свободы	p (двухсторонняя)
№ 1	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	22	3,168	0,284	0,060	-2,652	46	0,011
		женщины	26	3,360	0,217	0,042			
№ 5	$\ln C_{max}$	мужчины	18	2,276	0,673	0,158	-2,247	54	0,029
		женщины	38	2,739	0,739	0,119			

Примечание: № - номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; t-критерий – критерий Стьюдента; p – значимость; ln – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

Как видно из таблицы, у женщин средние значения были статистически значимо выше.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и отношений геометрических средних T/R, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 6 исследований воспроизведённых препаратов мелатонина при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 215, в результате проведенных расчетов, в 9 из 48 случаев (факт превышения верхней или нижней границы БЭ хотя бы одного параметра) получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 215.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов мелатонина у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	24	0,873	1,0385	0,793*	0,963	0,951	1,085	0,962	1,110
2	24	0,856	1,2913*	0,704*	1,048	0,779*	1,098	0,877	1,249
3	18	0,783*	0,9268	0,782*	0,941	0,865	1,086	0,847	1,071
5	28	0,957	1,1213	0,895	1,118	0,880	1,196	0,823	1,208
6	28	0,803	1,2923*	0,788*	1,224	0,831	1,205	0,815	1,203
7	40	0,890	1,1288	1,061	1,225	0,768*	0,975	0,930	1,109

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 4 исследованиях из 6 рассмотренных исследований (67%), у женщин в 2 исследованиях (33%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности мелатонина, выполнили, используя точный критерий Фишера, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 216). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($F_p=0,323$; $p>0,05$).

Таблица 216.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов исследований мелатонина.

	Биоэквивалентные n=6	Не биоэквивалентные n=6
Мужской пол n=6	2	4
Женский пол n=6	4	2

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты мелатонина могут быть отнесены к ЛП – АЭС и включены в Печень лекарственных средств аналогов эндогенных соединений (Приложение №5). Также препараты мелатонина обладают высокой внутрииндивидуальной вариабельности и могут быть включены в Печень высоковариабельных лекарственных средств (Приложение №3).

При планировании и оценке результатов исследований БЭ мелатонина следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Урсодезоксихолиевая кислота.

Урсодезоксихолиевая кислота – является эписмером хенодесоксихолевой кислоты и представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью жёлчную кислоту. Она является наименее агрессивной жёлчной кислотой — естественным компонентом жёлчи

человека и содержится в количестве 1—5 % от общего количества жёлчных кислот в человеческом организме. Обладает гепатопротекторным действием. Сведения о ФК ограничены, указано на быструю абсорбцию. Период полувыведения 3,5-5,8 дней^{70,71,72}.

В результате анализа базы данных ФГБУ ВО «ЯГМУ» и ФГБУ «НЦЭСМП» о результатах клинических исследований препаратов урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) было отобрано 15 исследований БЭ.

Оценка исследований БЭ УДХК показала, что в 13 рассмотренных исследованиях был выбран стандартный простой перекрёстный дизайн, в 2 исследования был выбран неполный повторный перекрестный дизайн с двумя последовательностями и тремя периодами (2x2x3). Препаратом сравнения в 14 исследованиях был Урсофальк® в различных ЛФ, который является референтным препаратом, согласно данным портала Государственного реестра лекарственных средств. Изучались различные дозы УДХК от 250 до 1000 мг. Период отмывки в большинстве исследований составил 14 дней, длительность отбора и количество временных точек отбора значительно варьировало в различных исследованиях. В 8 из 15 исследований определяли эндогенный уровень УДХК. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров ФК, варьировало от 18 до 36 добровольцев. Преимущественно во всех исследованиях в крови определяли общую (конъюгированную УДХК). В одном исследовании определяли также свободную (неконъюгированную УДХК). Согласно зарубежным рекомендациям, следует определять оба аналита с целью оценки биоэквивалентности⁷³. В качестве биоаналитического метода определения аналитов в большинстве исследований использовали ВЭЖХ с масс-спектрометрической или тандемной масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО варьировал от 20 нг/мл и выше (Приложение №1).

В результате анализа значений концентраций УДХК были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 217 представлены усредненные ФК параметры, на рисунке 54 представлены усреднённые ФК профили.

⁷⁰ Урсофальк®. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001400567/%D0%9B%D0%9F-003568\[2017\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001400567/%D0%9B%D0%9F-003568[2017]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

⁷¹ Урсофальк® капсулы. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001440447/%D0%9F_N014714_01\[2016\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001440447/%D0%9F_N014714_01[2016]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

⁷² Урсофальк® суспензия. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001447610/%D0%9F_N014714_02\[2016\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001447610/%D0%9F_N014714_02[2016]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

⁷³ Product-Specific Draft Guidance on Ursodiol. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ursodiol_tab_20675_RC7-08.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

Таблица 217.

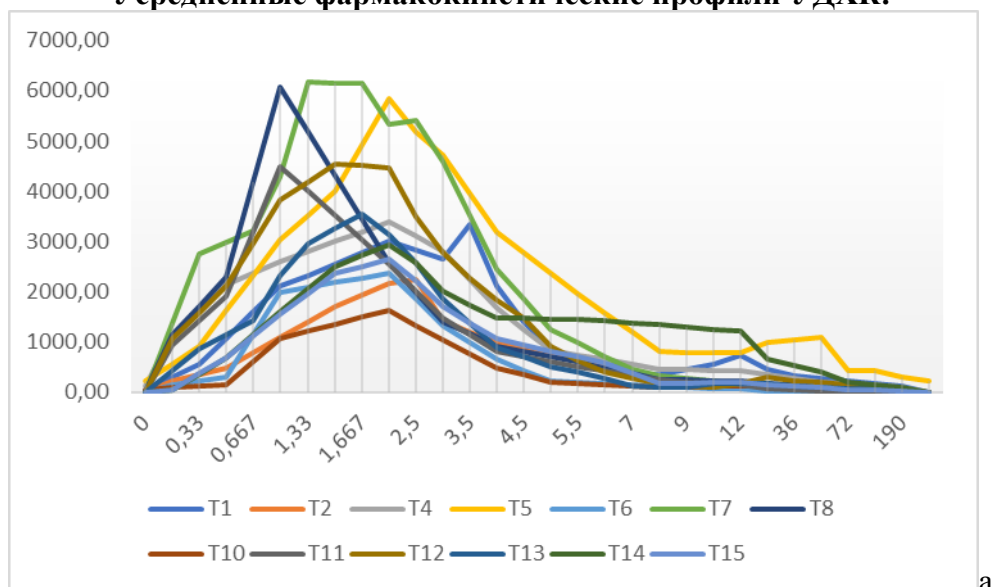
Усредненные фармакокинетические параметры УДХК.

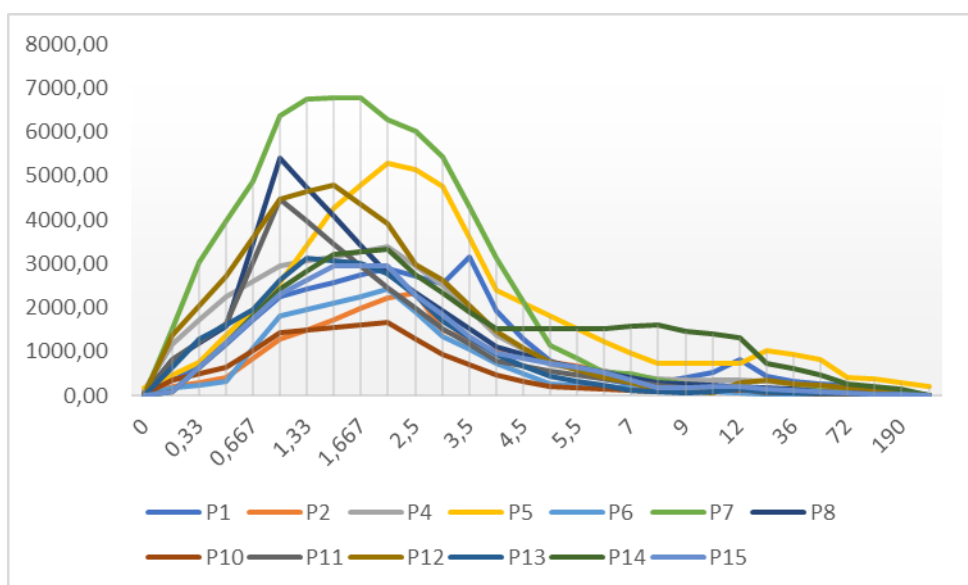
№	$C_{\max}$ T, нг/мл	$C_{\max}$ R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	$t_{\max}$ T, ч	$t_{\max}$ R, ч
1	4771,56	4778,64	21507,24	21256,77	2,60	2,50
2	2388,33	2512,22	8311,94	8677,78	2,28	2,25
3	7,99*	10,01*	20,67*	25,44*	1,25	1,14
4	3657,00	3632,08	26106,82	24404,01	2,21	1,88
5	6631,04	6299,75	139279,96	125343,44	2,23	2,17
6	2617,78	2628,89	7333,19	7714,86	1,94	2,11
7	8021,42	8975,42	21830,07	25414,55	1,58	1,71
8	6259,62	5805,55	20544,50	21071,04	1,08	1,21
9	20,57*	23,47*	82,35*	81,11*	2,26	2,59
10	2278,81	2181,58	8807,12	9281,27	2,06	2,00
11	4712,82	4994,96	13056,34	13552,84	1,23	1,06
12	6266,62	6882,17	18027,07	18807,35	2,04	1,91
13	4497,10	4413,43	11632,13	10483,17	1,99	1,93
14	3760,44	4783,27	48671,05	56564,83	2,31	1,95
15	3383,85	4351,19	15203,65	16929,08	2,18	1,86
Mean	4557,41	4787,63	27716,24	27653,92	1,95	1,88
SD	1795,23	1905,81	35221,20	31964,94	0,45	0,45

Примечание: $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; * - значения не учитывались при расчете среднего и стандартного отклонения, т.к. размерность выражена в мкмоль/л.

Рисунок 54.

Усредненные фармакокинетические профили УДХК.





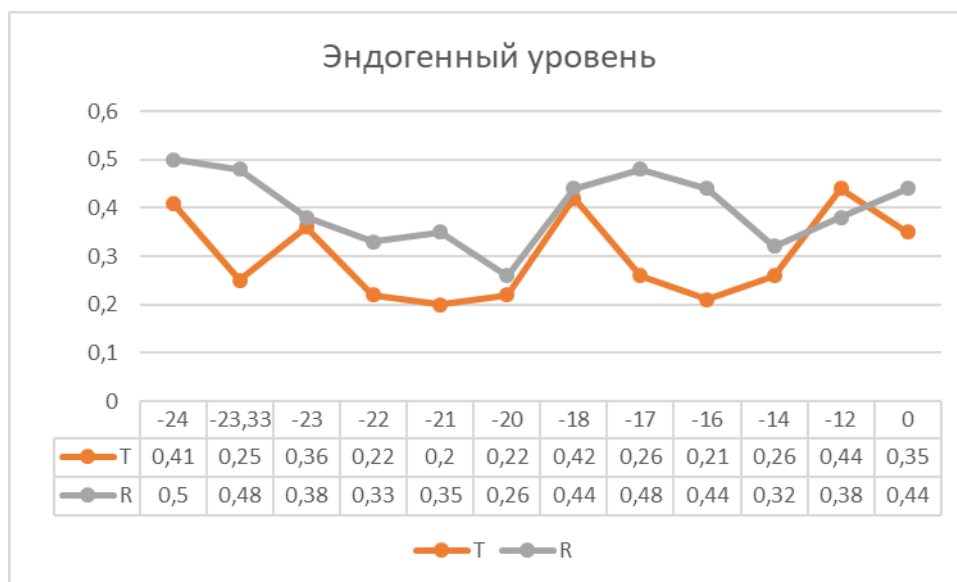
б

Примечание: а) фармакокинетические профили исследуемых препаратов; б) фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T15 и P1-P15 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ (за исключением исследований 3 и 9, в которых концентрация измерялась в мкмоль/л).

В рамках одного из исследований была изучена эндогенная концентрация УДХК на ограниченной выборке - 4 субъекта в течение 24 до приема исследуемых препаратов. Результаты продемонстрировали колебание концентрации в диапазоне 0,2-0,5 мкмоль/л (см. рисунок 55).

Рисунок 55.

Профиль эндогенной концентрации УДХК (мкмоль/л).



Примечание: T - профили исследуемых препаратов; R - профили препаратов сравнения;

Результаты исследования позволяют судить о том, что t_{max} для УДХК находится в районе 1,5-2,5 часов, средние значения C_{max} находились на уровне 4700 (± 1800) нг/мл.

Аналитическую методику определения УДХК следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования, например, НПКО менее 235 (± 90) нг/мл. В проведенных исследованиях НПКО варьировал от 20 нг/мл до 250 нг/мл (0,25 мкг/мл), т.е.

правило «НПКО менее 5% от C_{max} » было соблюдено в большинстве исследований.

Период полувыведения УДХК согласно инструкции референтного препарата составляет около 3,5-5,8 дней; по данным анализа исследований биоэквивалентности $t_{1/2}$ варьировал от 1 до 30 часов (в среднем $12,49 \pm 11,48$ часов), концентрация УДХК снижалась к эндогенному уровню спустя 72 часа, однако в некоторых исследованиях требовалось большее количество времени. Поэтому при выборе точек забора образцов крови для ФК анализа можно ограничиться длительностью 72 часов. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 1,5-2,5 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения - 7 дней.

При выборе точек забора образцов крови для ФК анализа УДХК следует учитывать наличие эндогенной концентрации. По данным анализа, в большинстве случаев концентрации УДХК до приема исследуемых препаратов значительно варьировали (от 20 нг/ до 350 нг/мл), что, скорее всего, связано с особенностями проведения клинического исследования и биоаналитической методики определения аналитов (см. таблицу 218).

Таблица 218

Средние значения эндогенной концентрации УДХК.

№	Аналитический метод	НПКО	Врем. Точки	Эндогенная концентрация, T (SD)	Эндогенная концентрация, R (SD)
1	ВЭЖХ МС/МС	120 нг/мл	0	51,920 (176,220) нг/мл	89,81 (254,480) нг/мл
2	ВЭЖХ МС	0,25 мкг/мл	0	Менее НПКО	Менее НПКО
3	ГХ ДИП	0,2 мкмоль/л	0	Менее НПКО	Менее НПКО
4	ВЭЖХ МС	0,1 мкг/мл	-12; 0	0,102 (0,019) мкг/мл	0,099 (0,014) мкг/мл
5	ВЭЖХ МС	0,05 мкг/мл	0	0,212 (0,131) мкг/мл	0,174 (0,100) мкг/мл
6	ВЭЖХ МС	0,01 мкг/мл	0	Менее НПКО	Менее НПКО
7	ВЭЖХ МС	50 нг/мл	-1,5; -1; 0	Менее НПКО (во всех точках отбора)	Менее НПКО (во всех точках отбора)
8	ВЭЖХ МС	100 нг/мл	-12; 0	24,400 (1,103) нг/мл	44,755 (3,245) нг/мл
9	ВЭЖХ УФ	0,71 мкмоль/л	-24; -20; -18; -16; 0	0,430 (0,039) мкмоль/л	0,426 (0,043) мкмоль/л
10	ГХ МС	30 нг/мл	0	48,390 (38,060) нг/мл	44,120 (32,660) нг/мл
11	ВЭЖХ МС	100 нг/мл	-12; 0	14,950 (10,733) нг/мл	18,325 (5,451) нг/мл
12	ВЭЖХ МС	20 нг/мл	0	Менее НПКО	18,927 (65,135) нг/мл
13	ВЭЖХ МС	100 нг/мл	-1,5; -1; 0	Менее НПКО	Менее НПКО
14	ВЭЖХ МС/МС	50 нг/мл	-24; -12; 0	106,967 (51,202) нг/мл	105,669 (50,999) нг/мл
15	ВЭЖХ МС/МС	50 нг/мл	-24; -12; 0	75,641 (28,631) нг/мл	77,828 (17,022) нг/мл

Примечание: ВЭЖХ МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрической детекцией; ВЭЖХ МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрической детекцией; ВЭЖХ УФ - высокоэффективная жидкостная хроматография с

ультрафиолетовой детекцией; ГХМС - газовая хроматография с масс-спектрометрической детекцией; ГХДИП – газовая хроматография с ионно-плазменной детекцией; НПКО – нижний предел количественного определения; SD – стандартное отклонение.

В большинстве исследований средние эндогенные концентрации были ниже НПКО аналитического метода или незначительно превышали НПКО, но не превышали 5% от средней C_{max} . (см. таблицу 219).

Таблица 219.

Доля средних эндогенных концентраций УДХК от средних значений C_{max} .

№	Эндогенная концентрация, Т (SD)	Эндогенная концентрация, R (SD)	C_{max} , Т	C_{max} , R	$C_{max}/ЭК$, Т %	$C_{max}/ЭК$, R %
1	51,920 (176,220) нг/мл	89,81 (254,480) нг/мл	4771,56 нг/мл	4778,64 нг/мл	1,09	1,88
2	Менее НПКО	Менее НПКО	2,388 мкг/мл	2,512 мкг/мл	<10,47	<9,95
3	Менее НПКО	Менее НПКО	7,99 мкмоль/л	10,01 мкмоль/л	<2,5	<2
4	0,102 (0,019) мкг/мл	0,099 (0,014) мкг/мл	3,657 мкг/мл	3,632 мкг/мл	2,79	2,73
5	0,212 (0,131) мкг/мл	0,174 (0,100) мкг/мл	6,631 мкг/мл	6,300 мкг/мл	3,20	2,76
6	Менее НПКО	Менее НПКО	2,62 мкг/мл	2,63 мкг/мл	<0,38	<0,38
7	Менее НПКО (во всех точках отбора)	Менее НПКО (во всех точках отбора)	8021,42 нг/мл	8975,42 нг/мл	<0,62	<0,56
8	24,400 (1,103) нг/мл	44,755 (3,245) нг/мл	6259,62 нг/мл	5805,55 нг/мл	0,39	0,77
9	0,430 (0,039) мкмоль/л	0,426 (0,043) мкмоль/л	20,57 мкмоль/л	23,47 мкмоль/л	2,09	1,82
10	48,390 (38,060) нг/мл	44,120 (32,660) нг/мл	2278,81 нг/мл	2181,58 нг/мл	2,12	2,02
11	14,950 (10,733) нг/мл	18,325 (5,451) нг/мл	4712,82 нг/мл	4994,96 нг/мл	0,32	0,37
12	Менее НПКО	18,927 (65,135) нг/мл	6266,62 нг/мл	6882,17 нг/мл	<0,32	0,28
13	Менее НПКО	Менее НПКО	4497,10 нг/мл	4413,43 нг/мл	<2,22	<2,27
14	106,967 (51,202) нг/мл	105,669 (50,999) нг/мл	3760,44 нг/мл	4783,27 нг/мл	2,84	2,21
15	75,641 (28,631) нг/мл	77,828 (17,022) нг/мл	3383,85 нг/мл	4351,19 нг/мл	2,24	1,79
Mean					2,24	2,12
SD					2,50	2,33

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; НПКО – нижний предел количественного определения; SD – стандартное отклонение; Т – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности УДХК из исследований БЭ со стандартным простым перекрестным дизайном 2x2x2 представлены в таблице 220, и демонстрируют, что в 4 исследованиях из 13 была обнаружена высокая вариабельность хотя бы одного из ФК параметров AUC_{0-t} C_{max} .

Таблица 220.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности УДХК.

№		
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	12,39	15,05
2	16,43	24,58
3	38,81*	32,99*
4	21,44	18,38
5	30,18*	16,53
6	28,24	19,72
7	14,01	21,77
8	21,23	18,95
9	20,28	31,26*
10	16,42	11,27
11	19,56	15,90
12	17,60	28,06
13	23,25	31,85*
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	22,14 (23,02)	23,11 (24,03)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал; НД – нет данных (метаболит не определялся); * – значения, превышающие 30%.

Полученные значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности УДХК были «пулированы». «Результаты «пулирования» данных 13 исследований показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ и AUC_{0-t} не превышают 30% (23%; верхняя граница 80% доверительного интервала 24%, и 21%; верхняя граница 80% доверительного интервала 23%, соответственно).

В двух исследованиях с неполным повторным дизайном (2x2x3), в которых участвовало 36 субъектов, были получены высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности исследуемого и референтного препарата (см. таблицу 221).

Таблица 221.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности исследуемого и референтного препаратов УДХК.

№	Исследуемый		Референтный	
	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
14	22,31	31,92	25,71	32,83
15	28,99	39,60	37,83	31,64
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)	25,83 (28,04)	35,91 (39,08)	32,23 (35,04)	32,23 (35,04)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Таким образом, получены противоречивые данные в отношении внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров УДХК. В 6 из 15 исследований была показано высокая внутрииндивидуальная вариабельность. Поэтому препараты УДХК можно отнести к препаратам

с «умеренной» высокой внутрииндивидуальной вариабельностью (высокая вариабельность продемонстрирована в 40% исследований) [98] и включить в Перечень лекарственных средств с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью ФК параметров (см. Приложение №3). При планировании расчета размера выборки в исследования БЭ следует ориентироваться на значения вариабельности около 25-38%.

Также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности УДХК для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола (см. таблицу 222). Всего в исследованиях УДХК в статический анализ были включены данные от 365 субъектов, из которых 197 было мужского пола и соответственно 168 женского.

В 10 из 13 исследований стандартного дизайна (2x2x2) участвовали субъекты обоего пола, в 3 исследованиях, соответственно участвовали субъекты только одного пола. В 10 исследованиях УДХК участвовало 155 субъектов мужского пола и в 150 женского. Высокие значения CV_{intra} фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} (более 30 %), были получены в 2 исследованиях у мужчин и 2 у женщин.

Таблица 222.

Данные о внутрииндивидуальной вариабельности УДХК у мужчин и женщин.

	М	Ж	М		Ж		Ж/М	Ж/М
			C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max} , %	AUC_{0-t} , %	C_{max}	AUC_{0-t}
1	19	5	14,03	11,70	18,71	17,99	1,33	1,54
4	17	7	21,78	24,86	5,85	13,27	0,27	0,53
6	5	13	28,82	15,83	16,51	28,95	0,57	1,83
7	7	17	32,47*	17,16	17,20	13,63	0,53	0,79
8	13	11	16,74	13,72	20,19	28,78	1,21	2,10
9	9	14	13,56	23,52	40,39*	17,15	2,98	0,73
10	12	6	12,89	15,80	8,27	19,14	0,64	1,21
11	11	13	13,97	16,15	16,97	21,79	1,21	1,35
12	10	14	32,37*	17,57	26,37	15,84	0,81	0,90
13	14	16	20,99	19,53	38,79*	27,34	1,85	1,40
СРЗНАЧ			20,76	17,58	20,92	20,39	1,14**	1,24**
СРГЕОМ			19,50	17,18	18,03	19,61		
МАКС			32,47	24,86	40,39	28,95		
МИН			12,89	11,70	5,85	13,27		
СО			7,88	4,08	11,40	6,04		

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови, М – мужчины, Ж – женщины, Ж/М – отношение значений внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин, СРЗНАЧ – среднее арифметическое значение, СРГЕОМ – среднее геометрическое значение, МАКС – максимальное значение, МИН – минимальное значение, СО – стандартное отклонение, * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность), ** - значения демонстрируют превышение внутрииндивидуальной вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

В двух исследованиях с неполным повторным дизайном (2x2x3), в которых участвовало 38 субъектов мужского пола и 34 субъекта женского пола, были получены высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности (см. таблицу 223).

Таблица 223.

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности исследуемого и референтного препаратов УДХК.

№	Исследуемый				Референтный			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	$CV_{intra} AUC_{0-t}, \%$	$CV_{intra} C_{max}, \%$	$CV_{intra} AUC_{0-t}, \%$	$CV_{intra} C_{max}, \%$	$CV_{intra} AUC_{0-t}, \%$	$CV_{intra} C_{max}, \%$	$CV_{intra} AUC_{0-t}, \%$	$CV_{intra} C_{max}, \%$
14	24,93	22,89	19,81	34,40*	24,92	30,35*	13,31	38,22*
15	51,73*	38,34*	42,69*	33,84*	46,17*	43,78*	34,90*	30,75*

*Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; * - значения, превышающие 30% (высокая вариабельность).*

Таким образом, высокая внутрииндивидуальная вариабельность ФК УДХК хотя бы одного изучаемого ФК параметра наблюдалась и у мужчин, и у женщин в 4 из 12 исследований. Т.е. частота встречаемости высокой вариабельности у мужчин и женщин одинаковая, в связи с чем анализ ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты внутрииндивидуальной вариабельности ФК параметров, не проводился.

Анализ средних значений внутрииндивидуальной вариабельности параметра C_{max} 10 исследований со стандартным дизайном показал незначительно большие значения в группе женщин ($20,92 \pm 11,40$ и $20,76 \pm 7,88$, соответственно). Значения отношений внутрииндивидуальной вариабельности между женщинами и мужчинами составило – 1,14, что также говорит о незначительно большей внутрииндивидуальной вариабельности у женщин. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-0,037$; $p=0,971$).

В отношении параметра AUC_{0-t} была обнаружена аналогичная тенденция – среднее значение в группе женщин $20,39 \pm 6,04$ и $17,58 \pm 4,08$ в группе мужчин. Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,24. Анализ сравнения внутрииндивидуальной вариабельности параметров AUC_{0-t} у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($t=-1,216$; $p=0,240$). Можно судить о том, что внутрииндивидуальная вариабельность параметров ФК УДХК у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако, различия статистически не значимы.

Таблица 224 демонстрирует, отношение средних T/R для мужчин и женщин в проведенных исследованиях БЭ и случаи выявленной клинически значимой разницы отношений средних T/R у мужчин и женщин. В 5 из 12 исследований выявлена клинически значимая разница отношений средних T/R у мужчин и женщин, т.е. примерно в 40% исследований. В литературе наличие взаимосвязи «пол–лекарственная форма» в исследованиях БЭ выявлялось с частотой 36% (4 из 11 исследований) [231] и 46% (12 из 26 исследований) [120]. Данная взаимосвязь свидетельствует о наличии более чем 20% различий между сравниваемыми препаратами у мужчин и женщин по параметрам C_{max} и AUC_{0-t} . Указанные различия обусловлены

характеристиками готовой ЛФ, такими как состав и технология производства. Анализ сравнения отношений геометрических средних T/R ФК параметров у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий для C_{max} ($t=-0,447$; $p=0,659$) и для AUC_{0-t} ($t=-1,253$; $p=0,223$).

Таблица 224.

Клинически значимые различия отношений геометрических средних воспроизведенного и референтного препаратов УДХК у мужчин и женщин.

	М		Ж		Разница М-Ж	
	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	T/R C_{max}	T/R AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
1	1,03	0,99	0,92	1,01	0,11	-0,02
4	1,03	1,08	0,96	1,05	0,07	0,03
6	1,10	0,72	0,96	1,04	0,14	-0,32*
7	1,03	0,92	0,90	0,87	0,14	0,05
8	0,92	1,02	1,12	0,98	-0,21*	0,04
9	0,83	0,87	0,85	1,06	-0,02	-0,20*
10	1,07	0,95	1,03	0,90	0,03	0,04
11	0,91	1,06	0,99	0,92	-0,08	0,15
12	0,86	0,85	1,01	1,05	-0,15	-0,20*
13	0,86	1,09	1,07	1,09	-0,20*	-0,01
14	0,88	0,94	0,87	0,92	0,01	0,02
15	0,98	0,95	1,01	1,14	-0,03	-0,19

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация-время», М – мужчины, Ж – женщины, М-Ж разница значений T/R у мужчин и женщин, T/R – отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R), * – значения превышающие порог $\pm 0,2$.

Таким образом, наблюдаемая частота обнаружения взаимосвязи «пол–лекарственная форма» в нашем исследовании и по данным литературы позволяет судить о целесообразности данной оценки в исследованиях БЭ воспроизведенных препаратов в целом и в частности препаратов УДХК.

Проведен анализ ФК различий путем сравнения значений C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин, принимающих оба препарата (исследуемый и референтный) в 12 исследованиях УДХК, в которых участвовали субъекты обоего пола. В 1 исследовании были выявлены статистически значимые различия у мужчин и женщин для параметров C_{max} и AUC_{0-t} (у женщин значения выше) (см. таблицу 225). Распределение логарифмированных данных было близко к нормальному, поэтому для сравнения использовали критерий Стьюдента.

Таблица 225.

Фармакокинетические различия у мужчин и женщин из исследований УДХК.

№	ФК параметр	Пол	N	Среднее	Стандартны е отклонения	Стандартна я средняя ошибка	t- критерий	Степен и свободы	p (двухсторонняя)
№ 9	$\ln C_{max}$	мужчины	18	2,8113	0,44339	0,10451	-2,197	44	0,033
		женщины	28	3,1053	0,44264	0,08365			
	$\ln AUC_{0-t}$	мужчины	18	4,0824	0,49947	0,11773	-3,040	44	0,004
		женщины	28	4,4620	0,34829	0,06582			

Примечание: № – номер исследования; ФК – фармакокинетика; N – количество субъектов анализа; t-критерий – критерий Стьюдента; p – значимость; ln – логарифм; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и отношений геометрических средних T/R, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 10 исследований воспроизведённых препаратов УДХК при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из таблицы 226, в результате проведенных расчетов, в 6 из 12 исследований получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Таблица 226.

90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних исследуемого и референтного препаратов УДХК у мужчин и женщин.

	N	C _{max} М		AUC _{0-t} М		C _{max} Ж		AUC _{0-t} Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	24	0,9601	1,1026	0,9330	1,0474	0,8384	1,0077	0,9266	1,1060
4	24	0,9296	1,1507	0,9584	1,2218	0,9355	0,9914	0,9878	1,1260
6	18	0,9341	1,2977*	0,6577*	0,7899*	0,8695	1,0523	0,8830	1,2284
7	24	0,8836	1,2094	0,8420	0,9969	0,8238	0,9757	0,8115	0,9284
8	24	0,8430	0,9940	0,9543	1,0927	1,0184	1,2417	0,8495	1,1236
9	23	0,7760*	0,8899	0,7696*	0,9740	0,6946*	1,0304	0,9767	1,1609
10	18	0,9903	1,1500	0,8656	1,0392	0,9863	1,0858	0,8094	1,0094
11	24	0,8475	0,9727	0,9832	1,1527	0,9111	1,0767	0,8256	1,0221
12	24	0,7335*	1,0030	0,7818*	0,9292	0,8877	1,1480	0,9719	1,1360
13	30	0,7857*	0,9429	0,9978	1,1826	0,9039	1,2558*	0,9714	1,2298
14**	36	0,7798*	1,0099	0,8297	1,0789	0,7550*	1,0158	0,8167	1,0536
15**	36	0,7928*	1,2239	0,7721	1,1917	0,8256	1,2493	0,9000	1,4499*

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; N – количество субъектов; М – мужчины; Ж – женщины; L – нижняя граница 90% доверительного интервала; U – верхняя граница 90% доверительного интервала; * – значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00-125,00%; ** – границы масштабированы.

У мужчин не эквивалентные результаты были получены в 6 исследованиях (50%), у женщин в 4 исследованиях (33%). Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности УДХК, выполнили, используя критерий χ^2 с поправкой Йетса, для чего построена таблица сопряженности (см. таблицу 227). Анализ влияния фактора гендерной принадлежности на частоту результатов выявления доверительных интервалов, не укладывающихся в диапазон 80,00-125,00 %, показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($\chi^2=0,171$; $p=0,679$).

Таблица 227.

Ассоциация между полом субъектов и частотой выявления не биоэквивалентных результатов.

	Биоэквивалентные n=14	Не биоэквивалентные n=82
Мужской пол n=12	6	6
Женский пол n=12	8	4

Примечание: n – количество наблюдений.

Препараты УДХК могут быть отнесены к ЛП – АЭС и включены в Печень лекарственных средств аналогов эндогенных соединений (Приложение №5). Также препараты УДХК обладают высокой внутрииндивидуальной вариабельности и могут быть включены в Печень высоковариабельных лекарственных средств (Приложение №3).

При планировании и оценке результатов исследований БЭ УДХК следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

Фолиевая кислота.

Фолиевая кислота – синтетический аналог витамина В₉ для лечения заболеваний, вызванных дефицитом фолиевой кислоты. Время достижения максимальной концентрации после приема внутрь составляет 30-60 минут. Выводится в виде метаболитов, либо в неизменном виде, в случае если доза превышает суточную потребность⁷⁴.

В результате анализа баз данных было выявлено 1 исследование БЭ. Исследование было выполнено с простым перекрёстным дизайном в 2 последовательностях, 2 режимах терапии, 2 периодах. В исследовании участвовали 20 взрослых здоровых добровольцев 8 мужского и 12 женского пола. Препаратом сравнения был препарат фолиевой кислоты, представленный на рынке, т.к. в России для препаратов фолиевой кислоты референтный препарат не установлен. В исследовании изучалась дозировка 1 мг. Исследуемые препараты принимались натощак. Период отмывки в исследовании составил 7 дней, длительность забора образцов крови – 24 часа (0; 0,16; 0,25; 0,32; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 24 ч).

Для определения концентраций фолиевой кислоты в качестве биоаналитического метода использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической детекцией аналитов, НПКО был 10 нг/мл.

В результате анализа нескорректированных на эндогенный уровень значений концентраций фолиевой кислоты были рассчитаны ФК параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} . В таблице 228 представлены усредненные ФК параметры, на рисунке 56 представлены усреднённые ФК профили.

⁷⁴ Фолиевая кислота. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001445096/%D0%9B%D0%9F-002991\[2015\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001445096/%D0%9B%D0%9F-002991[2015]_0.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).

Таблица 228.

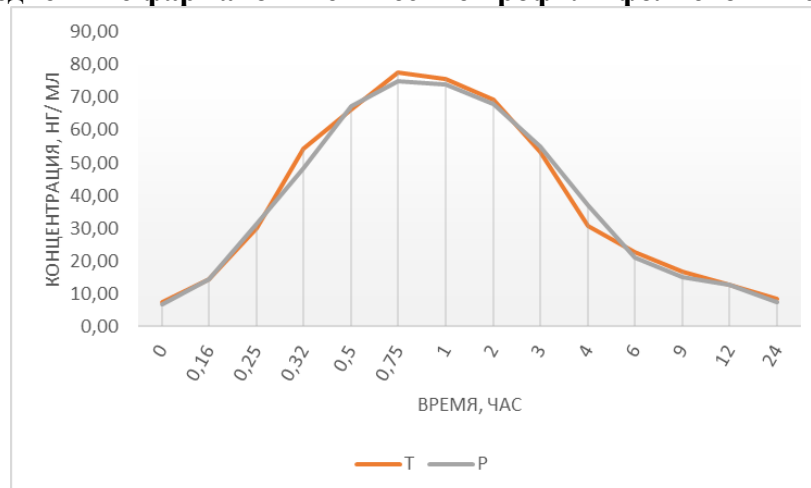
Усредненные фармакокинетические параметры фолиевой кислоты.

№	C_{max} T, нг/мл, (SD)	C_{max} R, нг/мл, (SD)	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл, (SD)	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл, (SD)	t_{max} T, ч, (SD)	t_{max} R, ч, (SD)
1	86,65 (22,52)	85,45 (20,87)	515,23 (172,08)	507,61 (184,659)	0,99 (0,46)	1,25 (0,79)

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; SD – стандартное отклонение.

Рисунок 56.

Усредненные фармакокинетические профили фолиевой кислоты.



Примечание: T – исследуемый препарат; R – референтный препарат.

Результаты исследования позволяют судить о том, что t_{max} для фолиевой кислоты находится в районе 0,5-2 часов, средние значения C_{max} находились на уровне 86 (± 20) нг/мл.

Аналитическую методику определения фолиевой кислоты следует планировать с учетом ожидаемой максимальной концентрации и имеющегося оборудования, например, НПКО менее 4,3 (± 1) нг/мл. В проведенном исследовании НПКО был 10 нг/мл, т.е. правило «НПКО менее 5% от C_{max} » не было соблюдено.

Период полувыведения фолиевой кислоты, согласно данным литературы, составляет около 30 часов [311]; по данным анализа исследования БЭ, $t_{1/2}$ составил около 5 часов ($t_{1/2} = MRT \cdot 0,693$). По данным литературы, уровень фолиевой кислоты возвращается к эндогенному через 24 часа [305]. По данным анализа, концентрация фолиевой кислоты снижалась к эндогенному уровню также спустя 24 часа. Поэтому при выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа предположительно возможно ограничиться длительностью 24 часа. Более частый отбор образцов крови следует планировать в диапазоне времени достижения C_{max} около 0,5-2 часов. Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения – 7 дней.

При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа фолиевой кислоты следует учитывать наличие эндогенной концентрации. В проанализированном

исследовании до приема препаратов обнаруживалась эндогенная концентрация фолиевой кислоты. Средние значения эндогенной концентрации в точке «0» в группе изучаемого препарата составляли 7,47 ($\pm 2,66$) нг/мл и в группе препарата сравнения - 6,71 ($\pm 1,95$) нг/мл. С учетом полученных в исследовании значений C_{max} эндогенный уровень фолиевой кислоты составлял более 5% от C_{max} .

По данным литературы значения эндогенных концентраций фолиевой кислоты составляли около 8 нг/мл и были стабильными на протяжении 24 часов до приема препаратов фолиевой кислоты [305] и около 18 нг/мл перед приемом препаратов фолиевой кислоты, в другом исследовании [311].

Результаты анализа внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-24} исследуемого и референтного препаратов продемонстрировали следующие значения CV_{intra} – 6,43% и 12,66% соответственно. Таким образом, в данном исследовании получено низкое значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности фолиевой кислоты для обоих параметров. В литературе не нашлось данных о коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} . На основании вышеизложенного можно предполагать, что фолиевая кислота имеет низкую внутрииндивидуальную вариабельность. При планировании размера выборки в исследования БЭ фолиевой кислоты следует ориентироваться на вариабельность 12-13%.

В рамках анализа также были рассчитаны коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности фолиевой кислоты для отдельных популяций субъектов мужского и женского пола, проведено сравнение средних C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин. Показаны $CV_{intra} C_{max}$ - 7% и $CV_{intra} AUC_{0-t}$ - 13% в группе мужчин и 6%, 11% в группе женщин, соответственно.

Анализ разницы отношений геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} для мужчин и женщин в проведенном исследовании БЭ не выявил случаев клинически значимой разницы (>20%), таким образом, взаимосвязь «пол–лекарственная форма» в исследовании БЭ не обнаружена.

С помощью полученных в результате нашего анализа значений внутрииндивидуальной вариабельности и отношений геометрических средних T/R, рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. В результате проведенных расчетов получены доверительные интервалы, укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00-125,00 %.

Препараты фолиевой кислоты могут быть включены в Печень лекарственных средств аналогов эндогенных соединений (Приложение №5).

При планировании и оценке результатов исследований БЭ фолиевой кислоты следует руководствоваться принципами, описанными в Приложении №2.

3.5. Прогнозирование результатов исследований биоэквивалентности на основе последовательного статистического анализа информативных факторов.

По результатам анализа 290 исследований биоэквивалентности были выделены 26 факторов-признаков: длительность забора крови; количество точек забора крови; период отмывки; общее количество субъектов; количество мужчин; количество женщин; аналитический метод; НПКО; C_{max} Т и R; AUC_{0-t} Т и R; t_{max} Т и R; CV_{intra} C_{max} и AUC_{0-t} ; категория ЛП (обычные ЛП, ВВВ ЛП, ЛП с УТД, ЛП АЭС, ВВВ и с УТД, ВВВ АЭС); наличие статистически значимых гендерных различий; класс БКС; ЛФ (немедленное или модифицированное высвобождение); нижняя граница (НГ) 90% доверительного интервала (ДИ) C_{max} и AUC_{0-t} ; верхняя граница (ВГ) 90% ДИ C_{max} и AUC_{0-t} ; точечная оценка (point estimate (PE)) C_{max} и AUC_{0-t} .

Достоверность отличий в группах А и В, по каждому фактору оценивали по критерию Манна-Уитни, т.к. распределение в большинстве случаев отличалось от нормального, согласно критерию Колмогорова-Смирнова, кроме факторов «НГ 90% ДИ AUC_{0-t} » и «РЕ C_{max} », для которых в обеих группах значения переменной достаточно хорошо подчинялись нормальному распределению (см. таблицу 229) [58]. Для данных факторов отсутствовали статистически значимые различия и при применении критерия Манна-Уитни, и критерия Стьюдента ($p > 0,05$).

Таблица 229.

Нормальность распределения и статистически значимые различия в группах А и В.

Фактор	Группа	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Манна-Уитни
		Асимп. знач. (двухсторонняя)	Асимп. знач. (двухсторонняя)
Длительность забора крови	А	<0,0001	0,612
	В	<0,0001	
Количество точек	А	<0,0001	0,563
	В	0,2	
Период отмывки	А	<0,0001	0,970
	В	<0,0001	
Количество субъектов	А	<0,0001	0,225
	В	<0,0001	
Количество мужчин	А	<0,0001	0,474
	В	<0,0001	
Количество женщин	А	<0,0001	0,045
	В	<0,0001	
Аналитический метод	А	<0,0001	0,957
	В	<0,0001	
НПКО	А	<0,0001	0,644
	В	<0,0001	
C_{max} Т	А	<0,0001	0,483
	В	<0,0001	
C_{max} R	А	<0,0001	0,411

Фактор	Группа	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Манна-Уитни
		Асимп. знач. (двухсторонняя)	Асимп. знач. (двухсторонняя)
AUC_{0-t} T	B	<0,0001	0,675
	A	<0,0001	
	B	<0,0001	
AUC_{0-t} R	A	<0,0001	0,591
	B	<0,0001	
t_{max} T	A	<0,0001	0,745
	B	<0,0001	
t_{max} R	A	<0,0001	0,877
	B	<0,0001	
CV_{intra} AUC_{0-t}	A	0,001	<0,0001*
	B	0,2	
CV_{intra} C_{max}	A	0,001	<0,0001*
	B	0,2	
Категория ЛП	A	<0,0001	<0,0001*
	B	<0,0001	
Гендерные различия	A	<0,0001	0,368
	B	<0,0001	
Класс БКС	A	<0,0001	0,152
	B	<0,0001	
Лекарственная форма	A	<0,0001	0,407
	B	<0,0001	
НГ 90% ДИ C_{max}	A	0,033	0,001*
	B	0,005	
ВГ 90% ДИ C_{max}	A	0,048	0,015*
	B	0,050	
НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	A	0,2	0,241
	B	0,2	
ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	A	<0,0001	<0,0001*
	B	0,104	
PE C_{max}	A	0,2	0,666
	B	0,192	
PE AUC_{0-t}	A	0,048	0,092
	B	0,2	

Примечание: НПКО - нижний предел количественного определения аналитического метода; C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} - площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; t_{max} - время достижения максимальной концентрации; T исследуемый препарат; R референтный препарат; CV_{intra} - коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; ЛП лекарственный препарат; БКС - биофармацевтическая классификационная система; НГ - нижняя граница 90% доверительного интервала (ДИ); ВГ - верхняя граница 90% ДИ; PE - точечная оценка; * - статистически значимо различающиеся факторы.

Статистически значимо различающиеся факторы были включены в анализ оценки информативности (6 факторов).

Также в анализ информативности были включены такие факторы, как:

1. НГ 90% ДИ AUC_{0-t} , PE C_{max} , PE AUC_{0-t} , как непосредственно связанные между собой и факторами НГ 90% ДИ C_{max} , ВГ 90% ДИ C_{max} , ВГ 90% ДИ AUC_{0-t} (коэффициент корреляции

составил более 0,7, что говорит о сильной положительной статистически значимой связи (по Спирмену), см. таблицу 230 [58] и факторы;

2. C_{max} Т, C_{max} R, AUC_{0-t} Т, AUC_{0-t} R, t_{max} Т, t_{max} R, длительность забора крови, период отмывки, количество точек забора, количество субъектов, т.к. это ключевые параметры определяющие фармакокинетику ЛП и крайне важны для прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности.

Таблица 230

Парные корреляции по Спирмену.

		Корреляции					
		НГ 90% ДИ C_{max}	ВГ 90% ДИ C_{max}	НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	РЕ C_{max}	РЕ AUC_{0-t}
НГ 90% ДИ C_{max}	Коэффициент корреляции	1,000	0,358	0,553	0,103	0,809	0,399
	Знач. (двухсторонняя)		0,000	0,000	0,079	0,000*	0,000
ВГ 90% ДИ C_{max}	Коэффициент корреляции		1,000	0,212	0,575	0,812	0,471
	Знач. (двухсторонняя)			0,000	0,000	0,000*	0,000
НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	Коэффициент корреляции			1,000	0,301	0,439	0,798
	Знач. (двухсторонняя)				0,000	0,000	0,000*
ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	Коэффициент корреляции				1,000	0,394	0,786
	Знач. (двухсторонняя)					0,000	0,000*
РЕ C_{max}	Коэффициент корреляции					1,000	0,506
	Знач. (двухсторонняя)						0,000
РЕ AUC_{0-t}	Коэффициент корреляции						1,000
	Знач. (двухсторонняя)						

Примечание: C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} - площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; НГ - нижняя граница 90% доверительного интервала (ДИ); ВГ - верхняя граница 90% ДИ; РЕ - точечная оценка; * - статистически значимые корреляции.

Факторы C_{max} Т, C_{max} R, AUC_{0-t} Т, AUC_{0-t} R, t_{max} Т, t_{max} R были объединены путем нахождения средних – « C_{max} », « AUC_{0-t} » и « t_{max} » за вычетом резко выделяющихся значений, для снижения дублирующих факторов, т.к. значения в подгруппах Т и R очень близки. Факторы C_{max} , AUC_{0-t} и t_{max} также статистически значимо не отличались в группах сравнения А и В, распределение отличалось от нормального см. таблицу 231 [58].

Таблица 231.

Нормальность распределения и статистически значимые различия в группах А и В.

Фактор	Группа	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Манна-Уитни
		Асимп. знач. (двухсторонняя)	Асимп. знач. (двухсторонняя)
C_{max}	А	<0,0001	0,443
	В	<0,0001	
AUC_{0-t}	А	<0,0001	0,639
	В	<0,0001	
t_{max}	А	<0,0001	0,852
	В	<0,0001	

Примечание: C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} - площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; t_{max} - время достижения максимальной концентрации.

Как было сказано выше, при построении алгоритма прогнозирования исходов исследований биоэквивалентности нами выбрана «последовательная прогностическая процедура», позволяющая учитывать вклад того или иного фактора в вероятность того или иного прогноза. Данный подход был предложен А. Вальдом и был модифицирован в работах Гублера Е.В. и Генкина А.А. [4, 11] Разработанный алгоритм вместе с применением меры расчета информативности Кульбака позволяет решать прогностические задачи и получать результаты в виде таблицы прогностических коэффициентов [11, 12].

Выбранные 16 факторов были оценены по их информативности. Для чего были определены интервалы значений каждого фактора в группах А и В, а также частоты попадания значений каждого фактора в данные интервалы. Интервалы для каждого фактора определялись исходя из имеющихся значений и их дискурсивного распределения. Для каждого интервала рассчитаны прогностические коэффициенты и информативность.

Частоты (Р) рассчитывались по формуле:

$$P_i = (n_i/N) \times 100,$$

где i – интервал значений фактора, n_i – количество значений фактора в конкретном интервале, N – сумма всех значений фактора в изучаемой группе.

Прогностические коэффициенты (ПК) рассчитывали интервала фактора по формуле:

$$ПК_i = 5 \times \log(PA_i/PB_i),$$

где PA_i и PB_i – частоты встречаемости значения фактора в интервале i , в группах, отличающихся исходом (А и В, «эквивалентные» или «неэквивалентные»).

Информативность (I, мера Кульбака) факторов рассчитывали по формуле:

$$I_i = 5 \times \log \left(\frac{PA_i}{PB_i} \right) \times \frac{1}{2} (PA_i - PB_i),$$

где PA_i и PB_i – частоты встречаемости значения фактора в интервале i , в группах, отличающихся исходом (А и В, «эквивалентные» или «неэквивалентные»).

Стоит отметить, что существуют различные подходы к расчету прогностических

коэффициентов и информативности. В самом простом виде используются фактические частоты P_A и P_B (рассчитанные по формуле 1), однако в случае выявления нулевых значений фактора, или значений близких к $\pm\infty$, в некоторых интервалах это приводит к случайным колебаниям частот.

Для снижения этих колебаний предложены следующие виды сглаживания: методом взвешенной скользящей средней, сглаживание на основе аппроксимации эмпирического распределения нормальным, сглаживание путем замены нулевых значений на значения отличные от 1. Метод аппроксимации распределений, несмотря на трудоемкость вычисления, по данным Гублера Е.В. не всегда приводит к отысканию аппроксимирующего известного распределения [12]. Поэтому в своей работе мы отказались от применения данного метода и решили использовать метод экспоненциального сглаживания, встроенный в пакет анализа данных Microsoft Excel 2016.

Экспоненциальное сглаживание применяется для того, чтобы придать самым актуальным данным большего веса за счет введенного коэффициента α (константы сглаживания).

Особенность метода экспоненциального сглаживания заключается в том, что в процедуре нахождения сглаженного уровня используются значения только предшествующих уровней ряда, взятые с определенным весом, причем вес уменьшается по мере удаления его от момента времени, для которого определяется сглаженное значение уровня ряда.

Для константы сглаживания наиболее подходящими являются значения от 0,2 до 0,3. Эти значения показывают, что ошибка текущего прогноза установлена на уровне от 20% до 30% ошибки предыдущего прогноза. Более высокие значения константы ускоряют отклик, но могут привести к непредсказуемым выбросам. Низкие значения константы могут привести к большим промежуткам между предсказанными значениями.

Как правило, чем больше α , тем больше влияние на прогноз. Мы взяли значение $\alpha=0,3$ (30%), что означает, что остальные 70% веса распределяются на остальные данные.

Сглаживание путем замены «0» значений проводили по формуле [12]:

$$P_i = (n_i + 1/N + b) \times 100,$$

где i – интервал значений фактора, n_i – количество значений фактора в конкретном интервале, N – сумма всех значений фактора в изучаемой группе, b – число интервалов фактора.

Сглаживание методом скользящей средней проводили по формуле:

$$P_i = \sum (n_i \times W_i) / \sum W_i,$$

где i – интервал значений фактора, n_i – количество значений фактора в конкретном интервале, W_i – весовой коэффициент (при расчетах использовали коэффициент равный порядковому номеру интервала фактора (i) кратный 3). Т.е. определялась сумма трех значений числа наблюдений помноженных на соответствующие номера интервалов и поделенная на сумму

интервалов, скольжение проводили кратно 3 интервалам.

Различные подходы давали разные значения информативности факторов см. таблицу 232 [58].

Таблица 232.

Информативность факторов.

Фактор	Без сглаживания	Сглаживание			Среднее значение 4 методов	Среднее значение 3 методов
		Замена «0» значений	Скользящая средняя взвешенная	Экспоненциальное сглаживание		
Длительность забора крови	0,52	0,69	0,21	0,36	0,48	0,55
Количество субъектов	0,21	0,28	0,06	0,24	0,23	0,28
AUC_{0-t}	0,02	0,44	0,02	0,38	0,40	0,42
НГ 90% ДИ C_{max}	0,79	2,34	0,55	0,35	1,50	2,24
ВГ 90% ДИ C_{max}	0,80	2,01	0,74	1,38	1,81	1,83
НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	0,34	1,20	0,24	0,21	0,78	1,06
ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	0,29	0,98	0,30	0,68	0,87	0,88
РЕ C_{max}	1,26	1,51	0,83	0,82	1,33	1,45
РЕ AUC_{0-t}	0,66	1,04	0,41	0,61	0,88	0,93
Количество точек	0,26	0,23	0,12	0,19	0,21	0,23
$CV_{intra} AUC_{0-t}$	0,88	0,80	0,52	0,70	0,74	0,80
$CV_{intra} C_{max}$	0,57	0,70	0,58	0,63	0,72	0,71
Период отмывки	0,01	0,37	0,05	0,20	0,24	0,29
НПКО	0,02	0,44	0,03	0,08	0,23	0,25
C_{max}	0,10	0,52	0,16	0,55	0,48	0,53
t_{max}	0,51	0,72	0,39	0,66	0,70	0,77
Категория ЛП	1,41	1,36	0,28	0,91	1,00	1,24
Вариабельность, %	87,84	74,09	85,67	66,94	71,17	75,53
P по критерию Колмогорова-Смирнова	0,200	0,200	0,140	0,200	0,200	0,170
P в сравнении со средним 4 методов	0,076	0,424	0,008*	0,166	-	-
P в сравнении со средним 3 методов	0,037*	0,781	-	0,077	-	-

Примечание: AUC_{0-t} - площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови; НГ - нижняя граница 90% доверительного интервала (ДИ); ВГ - верхняя граница 90% ДИ; РЕ - точечная оценка; CV_{intra} - коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; НПКО - нижний предел количественного определения аналитического метода; t_{max} - время достижения максимальной концентрации; ЛП лекарственный препарат; P - статистическая значимость различий; * - различия рассчитаны с помощью критерия Стьюдента; жирным шрифтом выделены значения информативности, превышающие значение 0,5 (порог информативности).

Анализ показал, что информативность более - 0,5 (порог информативности) была получена для наибольшего количества факторов (12) при использовании метода сглаживания путем замены «0» значений, наименьшее количество (5) при использовании сглаживания методом скользящей средней взвешенной.

Как видно из таблицы 241, для метода сглаживания скользящей средней взвешенной была продемонстрирована статистическая значимость отличий от средних значений информативности для 4 методов. Таким образом, можно предположить, что данный метод наименее пригоден для построения прогноза, так как статистически значимо отличается от других рассмотренных методов. Аналогичным образом исключен метод без сглаживания, т.к. статистически значимо отличается от средних значений информативности для 3 оставшихся методов.

Среди оставшихся двух методов наименьшую вариабельность продемонстрировал метод экспоненциального сглаживания. Однако данный метод демонстрировал информативность выше порога только для 9 факторов и не включал такие важные факторы, как нижние границы 90% доверительных интервалов для параметров C_{max} и AUC_{0-t} и длительность забора крови в сравнении с методом замены «0» значений, описанным Е.В. Гублером [12]

Таким образом, для подготовки прогностической таблицы был выбран метод сглаживания путем замены «0» значений, т.к. он демонстрировал высокую информативность для наибольшего количества факторов и демонстрировал приемлемую флюктуацию значений. Также данный подход позволил получить прогностические коэффициенты для каждого интервала фактора, что более точно позволяет рассчитывать прогноз.

Таким образом, были определены 12 факторов, обладающих приемлемой информативностью для прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности.

Один из ключевых факторов планирования исследований – количество субъектов продемонстрировал низкую информативность, однако, по данным литературы, он является основополагающим критерием достижения необходимой мощности исследования [128, 371]. В связи с чем был выполнен факторный анализ методом главных компонент, всех факторов, которые коррелируют с данным показателем. Факторный анализ показал, что такие факторы, как количество субъектов и внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC_{0-t} , демонстрируют сильную положительную связь и могут быть объединены в единый фактор, с извлечением коэффициента линейной регрессии см. таблицу 233 [58].

Таблица 233.

Матрица компонент факторного анализа.

Матрица компонент	
	Объединенный фактор
Количество субъектов	0,729
$CV_{intra} AUC_{0-t}$	0,809
$CV_{intra} C_{max}$	0,923
Метод выделения факторов: метод главных компонент.	

Примечание: AUC_{0-t} - площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови; CV_{intra} - коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Данный коэффициент можно назвать коэффициентом связи «выборка-вариабельность». Путём проведения анализа линейной регрессии были определены необходимые коэффициенты

для уравнения регрессии, и данное уравнение имеет следующий вид:

$$K = N \times 0,03 + CV_{intra} C_{max} \times 0,043 + CV_{intra} AUC_{0-t} \times 0,041 - 2,492$$

Где, K – коэффициент связи количества субъектов и вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} , N – количество субъектов, $CV_{intra} C_{max}$ и $CV_{intra} AUC_{0-t}$ – значения внутрииндивидуальной вариабельности.

Анализ информативности данного объединённого фактора показал информативность по выбранному методу сглаживания – 0,78. Учитывая, что данный фактор демонстрирует приемлемую информативность и позволяет учитывать такой важный показатель, как количество субъектов, решили сравнить итоговую модель алгоритма прогнозирования с включением данного фактора вместо отдельных факторов $CV_{intra} C_{max}$ и $CV_{intra} AUC_{0-t}$, и без его включения.

Поэтому по итогам анализа информативности были построены две прогностические таблицы №234 и №235, включающие, соответственно 11 и 12 факторов (см. Приложение №7).

Последовательное суммирование прогностических коэффициентов (балов) по каждому из факторов (для вариантов его наличия или отсутствия, либо для отдельных его градаций) приведенных в прогностической таблице, позволяет рассчитать для каждого исхода и для каждого прогнозируемого результата сумму, соотношение которой с величинами прогностических порогов позволяет отнести дифференцируемый случай к тому или иному состоянию (прогнозу) с заданной вероятностью.

В математической статистике подобный подход, когда последовательное накопление информации продолжается до момента достижения порога, предложен А. Вальдом [4]. Он является отличительной особенностью последовательного статистического анализа. А. Вальд показал, что при таком подходе требуется в среднем вдвое меньше информации для принятия решения с определенным уровнем надежности, чем при обычном «классическом».

В общем случае величины порогов для принятия решения с требуемым уровнем надежности по А. Вальду в модификации Е.В. Гублера [12] определяют по следующей формуле:

$$\text{Порог } A = 5 \log \frac{1 - \alpha}{\beta}$$

$$\text{Порог } B = 5 \log \frac{\alpha}{1 - \beta}$$

где α и β — ошибки первого и второго рода. В исследованиях биоэквивалентности ошибка первого рода (α) связана с риском потребителя (выходом на рынок некачественного препарата) и жестко закреплена на уровне не более 5 %, ошибка второго рода (β) связана с риском производителя – невыход на рынок эквивалентного препарата (не менее 20 %).

Таким образом, для исследований биоэквивалентности прогностические пороги составляют:

- для порога А (эквивалентный результат) – +3;

- для порога В (неэквивалентный результат) – -6;

В случае если сумма прогностических коэффициентов по каждому фактору из прогностической таблицы будет равна +3 и выше, то можно судить о высокой вероятности получения эквивалентных результатов в исследовании биоэквивалентности, в случае если сумма будет равна -6 или менее, можно судить о высокой вероятности неэквивалентных результатов.

Если же, сумма прогностических коэффициентов находится в пределах установленных порогов (от А до В), то выносят решение: имеющейся информации недостаточно для принятия решения с намеченным уровнем ошибок.

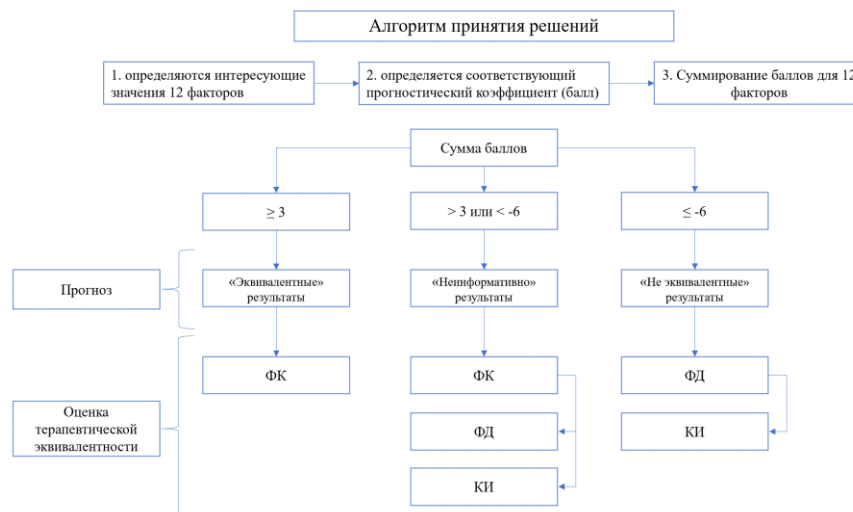
Алгоритм принятия решений по разработанным прогностическим таблицам представлен на схеме 3 и выглядит следующим образом:

1. для прогнозирования определяются интересующие значения факторов, по таблицам и находится соответствующий интервал, в который попадает данное значения фактора, и определяется соответствующий прогностический коэффициент;

2. в случае если значение попадает в крайние значения верхнего и нижнего интервалов следует использовать крайний верхний или нижний прогностический коэффициент. *Например, если коэффициент связи количества субъектов и вариабельности равен «-2» или «4», то используются прогностические коэффициенты «1» и «-5», соответственно.* Процедуру требуется повторить для каждого фактора;

3. необходимо рассчитать сумму полученных прогностических коэффициентов, и в зависимости от полученного значения определить достигнут порог А (эквивалентность) или достигнут порог В (неэквивалентность). В случае нахождения значения суммы прогностических коэффициентов в диапазоне между порогами А и В, то выносят решение: «не информативно» (имеющейся информации недостаточно для принятия решения с намеченным уровнем ошибок).

4. В случае положительного прогноза для подтверждения терапевтической эквивалентности следует проводить сравнительное ФК исследование БЭ; в случае не информативности прогноза - следует внести коррекцию в дизайн ФК исследования, либо рассмотреть возможность проведения иных исследований, результаты которых могут позволить подтвердить ФД эквивалентность или эквивалентность по параметрам эффективности и безопасности; в случае получения отрицательного следует рассмотреть возможность проведения исследования ФД эквивалентности или эквивалентности по параметрам эффективности и безопасности.

Алгоритм принятия решений.

Примечания: *ФК – сравнительное фармакокинетическое исследование, ФД – сравнительное фармакодинамическое исследование; КИ – сравнительное клиническое исследование.*

Анализ чувствительности и специфичности разработанного метода по таблице прогнозирования №234 составил соответственно 94% и 87 % для 290 исследований. Для анализа полученные значения, относящиеся к решению «не информативно», рассматривались как отрицательные (неправильные). Для проверки модели были собраны результаты 65 исследований биоэквивалентности (52 эквивалентных и 13 неэквивалентных) из открытых литературных источников см. Приложение №8. Проведенный анализ чувствительности и специфичности на данной контрольной выборке показал сходные результаты – 92% и 77%. Анализ на объединенных данных 355 исследований (304 эквивалентных и 51 неэквивалентных) показал результаты – 93% и 84%. Анализ чувствительности и специфичности метода по таблице прогнозирования №235 составил соответственно - 92% и 92 % для основной группы, 96% и 77% для контрольной группы, 93% и 88% для объединенных данных. В таблице 236 представлены результаты проверки прогностических таблиц учетом правильных и неправильных ответов [58].

Таблица 236**Результаты проверки диагностической таблицы.**

Группы	Число исследований	Ответы (в %)	
		правильные	неправильные
1			
Основная	290	92,7	7,3
Контрольная	65	89,2	10,8
Обе вместе	355	92,1	7,9
2			
Основная	290	92,2	7,8
Контрольная	65	92,3	7,7
Обе вместе	355	92	8,0

Примечание: 1 - с учетом коэффициента связи количества субъектов и вариабельности; 2 - с учетом коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности.

Результаты проверки модели прогнозирования результатов исследований

биоэквивалентности на основе обеих прогностических таблиц показали высокие значения чувствительности и специфичности. Максимальный процент ошибочных результатов в контрольной группе составил всего около 10% при использовании прогностической таблицы с учетом коэффициента связи количества добровольцев и внутрииндивидуальной вариабельности. При использовании прогностической таблицы без учета этого фактора, но с учетом данных по внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} получены более точные прогнозы, процент ошибок по всем группам составил около 8%.

Алгоритм прогнозирования реализован в виде программы «Прогнозирование результатов биоэквивалентности ЛП» (версия 1.03).

В случае исследований с повторным дизайном следует использовать поправочные коэффициенты для полученной по данному алгоритму суммы баллов. Поправочные коэффициенты рассчитаны методом линейной регрессии. Регрессионная модель - на основе F-критерия Фишера в целом адекватна ($F_{факт} = 628,544$, $p > 0,0001$). Построенная модель в достаточной степени объясняет изменчивость соответствующих переменных (коэффициент детерминации $R^2 = 96,5\%$). В результате введения регрессионных коэффициентов возможно рассчитать скорректированные баллы путем нахождения разницы между рассчитанными баллами по регрессионному уравнению и исходными значениями, полученными согласно ранее разработанному алгоритму прогнозирования. В результате коррекции получены правильные значения прогнозов об эквивалентных результатах исследований. Порядок расчета баллов для коррекции приведен в уравнении:

$$РБ = СИБ \times 0,898 + 4,655,$$

где, РБ – рассчитанные баллы, СИБ – сумма исходных баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ подходов к оценке терапевтической эквивалентности и биоэквивалентности воспроизведенных ЛП

Проблема «взаимозаменяемости» воспроизведенных ЛП затрагивает как чисто терапевтические, так и социально-экономические вопросы. В Российской Федерации процедура «взаимозаменяемости» введена на законодательном уровне с 2015 г., и предполагает также повторную оценку т.к. большинство имеющихся на фармацевтическом рынке ЛП не проходили при регистрации соответствующую оценку. «Процедура» подразумевает под собой главным образом оценку терапевтической эквивалентности в сравнении с «референтным препаратом», зарегистрированным в России, посредством проведения сравнительных терапевтических исследований или исследований БЭ.

За рубежом позиция оценки взаимозаменяемости ЛП также основана на подтверждении терапевтической эквивалентности, однако пути ее подтверждения не ограничиваются проведением сравнительных терапевтических или ФК исследований. Существует возможность подтвердить терапевтическую эквивалентность также в фармакодинамических исследованиях и исследованиях *in vitro*. При этом за рубежом отсутствует понятие «референтный» препарат, аналогичное Российскому (может быть и не оригинальным), т.к. в качестве сравнения должен быть использован оригинальный ЛП. Разработка современной системы определения взаимозаменяемости ЛП в России продолжается (Федеральный закон №475-ФЗ от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и федеральный закон «О внесении изменений в федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»» (в части совершенствования порядка определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения)) [74]. Федеральный закон возвращает термин «оригинальный лекарственный препарат», вводит ряд новых ключевых для оценки взаимозаменяемости понятий и вносит поправки в некоторые понятия с целью гармонизации с зарубежными определениями. Таким образом, законодательные нормы будут приближены к нормам, разработанным в рамках Евразийского экономического союза и к зарубежным требованиям. Однако Федеральный закон 475-ФЗ, не уточняет пути возможного подтверждения БЭ, и, в частности, не уточняет критерии для приемлемости результатов *in vitro* исследований.

В связи с этим имеется необходимость коррекции нормативных документов, регулирующих определение взаимозаменяемости в России:

1. Введение новой терминологии («биовейвер», биофармацевтическая классификационная система (БКС), *in vivo-in vitro* корреляция) по аналогии с законодательством Евразийского экономического союза.

2. Уточнение, что БЭ можно подтвердить с помощью следующих исследований:

- сравнительные ФК исследования *in vivo*,
- сравнительные ФД исследования *in vivo*,
- сравнительные терапевтические клинические исследования,
- сравнительные исследования *in vitro* («биовейвер»):
 - сравнительный тест кинетики растворения (сравнительный профиль растворения),
 - «биовейвер» на основании биофармацевтической классификационной системы (принадлежность фармацевтической субстанции I или III классу по данной системе),
 - наличие подтвержденной корреляции *in vivo–in vitro*.

3. Уточнение критериев БЭ в зависимости от пути ее подтверждения:

- при оценке ФК и ФД установить границы доверительных интервалов в зависимости от категории воспроизведенных ЛП (80,00-125,00% для обычных ЛС, или более узкие для ЛС с УТД, возможность расширения для высоковариабельных ЛС);

- при оценке *in vitro* установить критерии отнесения ЛС к 1 и 3 класса по БКС и критерии оценки сравнительного профиля кинетики растворения (скорость высвобождения более 80% за 15 и 30 минут);

- при оценке *in vivo–in vitro* корреляции установить приемлемый уровень корреляции (типы А и Б).

Для оценки БЭ особых категорий воспроизведенных ЛП – высоковариабельных ЛП, ЛП с УТД, ЛП аналогов эндогенных соединений и соответственно для признания их взаимозаменяемости требуются иные подходы чем для большинства традиционных лекарственных средств.

Сравнительный анализ международных нормативных требований Европейского союза, США, Евразийского экономического союза, Канады, Японии, Китая показал отсутствие сильных различий к подходам оценки БЭ ЛП (см. Приложение №9). Незначительные различия имеются лишь в отношении особых категорий ЛП (разные подходы к критериям их оценки). В России в настоящее время отсутствуют четкие нормативные требования к критериям их оценки. Выявлены ключевые факторы, которые регуляторно установлены с целью максимального снижения рисков не выявления различий между воспроизведенным и референтным препаратом. Одни факторы могут контролироваться разработчиками и исследователями, с целью снижения влияния неконтролируемых факторов, которые обуславливают основные риски исследований биоэквивалентности. Со стороны регуляторов определены границы для данных контролируемых факторов и установлены определенные значения ошибок I и II рода для принятия решений о биоэквивалентности или не биоэквивалентности.

Согласно данным литературы вопросы качества воспроизведенных препаратов и оценке из сопоставимости с оригинальными препаратами по-прежнему активно обсуждаются [396, 401, 414, 422], что говорит о необходимости продолжения поиска новых подходов к повышению качества их оценки и гармонизации [111, 121, 193].

Выполнен SWOT анализ факторов, связанных с планированием, проведением и оценкой исследований биоэквивалентности. Определены основные контролируемые (внутренние) и неконтролируемые (внешние) факторы, вносящие определённый вклад в сторону положительного или отрицательного результата исследований. Для правильного планирования ФК исследований БЭ необходимо максимально ответственно подойти к выбору значений сильных факторов с целью минимизировать влияние факторов, ассоциированных с рисками не биоэквивалентности.

Также изучен вопрос наличия гендерных различий, как в целом ФК лекарственных средств, так и в частности при сравнении воспроизведённых препаратов с референтными. Показана частота выявления гендерных различий, по данным литературы, около 13% для AUC и 35% для C_{max} [120].

В связи с чем разработан алгоритм и методологические принципы оценки исследований БЭ (см. рисунки 10 и 11) с целью оценки их «взаимозаменяемости» и оценки наличия гендерных различий:

- Оценка характеристик действующего вещества, скорости и механизма высвобождения, правильность выбора дизайна исследования.
- Расчет основных ФК параметров C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , $t_{1/2}$ в общей популяции субъектов исследования (мужчины + женщины).
- Расчет параметров C_{max} и AUC_{0-t} отдельно у мужчин и женщин.
- Оценка гендерных различий параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин (t -тест или критерий Манна-Уитни).
- Оценка остаточной внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} , AUC_{0-t} (дисперсионный анализ ANOVA), а также отношений геометрических средних C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препаратов в общей популяции и отдельно у мужчин и женщин.
- Оценка гендерных различий внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин (t -тест или критерий Манна-Уитни).
- Оценка наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» (клинически значимая разница геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин 20%) и гендерных различий геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин (t -тест или критерий Манна-Уитни).
- Расчет 90% доверительных интервалов для параметров C_{max} и AUC_{0-t} в общей популяции и

отдельно у мужчин и женщин.

- Вывод о подтверждении/не подтверждении БЭ в общей популяции и отдельно у мужчин и женщин.
- В случае подтверждения БЭ – признание взаимозаменяемости, при соблюдении остальных критериев взаимозаменяемости, и внесение советующей отметки в Государственный реестр лекарственных средств.
- В случае выявления статистически значимых гендерных различий – включение соответствующей информации в инструкцию по применению воспроизведенного препарата.

Данный алгоритм оценки был использован при проведении анализа исследований БЭ для определения взаимозаменяемости лекарственных средств, уже находящихся в обращении на рынке Российской Федерации. Всего Государственный реестр лекарственных средств насчитывает 13867 наименований ЛП, в данный анализ были отобраны 290 наименований ЛП (28 лекарственных средств с разными международными непатентованными наименованиями).

Результаты оценки позволили валидировать данный алгоритм и методику оценки результатов исследований БЭ. Таким образом, полученные результаты могут быть использованы для решения вопроса о взаимозаменяемости ЛП и выявления гендерных различий, как в целом для конкретного лекарственного средства (МНН), так и отдельно для воспроизведённого и референтного ЛП в рамках одного МНН.

В результате анализа получены средние значения основных ФК параметров C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} и усреднённые ФК профили (кривые «концентрация-время») воспроизведенных и референтных препаратов. Данная информация является ключевой при планировании сравнительных ФК исследований и исследований БЭ ЛП.

Результаты использованы при подготовке:

- методических рекомендаций ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по планированию и оценке исследований БЭ высоковариабельных ЛП, и научно-технической продукции в отношении совершенствования экспертизы ЛП с УТД и ЛП аналогов ЭС;
- перечней лекарственных средств с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью ФК, с УТД, аналогов ЭС;
- «препарат-специфичных» рекомендаций к проведению исследований БЭ препаратов из группы 28 лекарственных средств, включенных в данный анализ.

Оценка ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы во многих исследованиях демонстрируют высокую вариабельность параметров ФК C_{max} и AUC_{0-t} , поэтому в их отношении следует применять особые подходы к планированию и оценке исследований БЭ.

Анализ результатов исследований БЭ препаратов ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы,

показал, что препараты аторвастатина, ловастатина и симвастатина демонстрировали высокую внутрииндивидуальную вариабельность в 35%, 67% и 42% исследований, соответственно. Согласно результатам нашего анализа препараты аторвастатина, симвастатина и ловастатина могут быть включены в перечень Лекарственных средств с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью (см. Приложение №3).

В исследовании со стандартным дизайном необходимо, чтобы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%. Масштабирование границ признания БЭ в таком случае не применимо. Размер выборки должен определяться в соответствии с предполагаемой точечной оценкой в диапазоне 0,95-1,05, ошибкой I рода - 5%, ошибкой II рода - 20%, т.е. более 38 субъектов при коэффициенте вариабельности 30%.

Возможно использовать четырех или трехпериодный репликативный дизайн исследования с расширением границ признания БЭ для параметра C_{max} , согласно Правилам проведения исследований БЭ ЛП в рамках Евразийского экономического союза. Размер выборки в соответствии с предполагаемой точечной оценкой в диапазоне 0,95-1,05, ошибкой I рода - 5%, ошибкой II рода - 20%, при коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности 30% составит 18 субъектов. Для воспроизведенных препаратов аторвастатина, симвастатина, розувастатина и ловастатина разработаны «Препарат-специфичные» рекомендации к проведению исследований БЭ (см. Приложение №2).

Проведен анализ влияния фактора пола на различия ФК ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Показано, что в 22% исследований аторвастатина, 40% исследований симвастатина, 22% розувастатина, 33% ловастатина были выявлены статистически значимые различия, по крайней мере, для одного из анализируемых ФК параметров (C_{max} и/или AUC_{0-t}).

Анализ значений внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин в исследованиях препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы показал отсутствие статистических различий. Высокие значения CV_{intra} у мужчин и женщин были показаны для препаратов аторвастатина (27% vs 22%), ловастатина (100% vs 100%), розувастатина (28% vs 33%) и симвастатина (80% vs 60%).

Анализ разницы отношений средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин показал случаи выявленной взаимосвязи «пол-лекарственная форма» в 27% исследований аторвастатина, 28% исследований розувастатина, 60% исследований симвастатина (40% для метаболита), и в единственном исследовании ловастатина с определением исходного соединения у субъектов обоего пола.

Симуляционные оценки 90% доверительных интервалов для C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин продемонстрировали наличие высокой частоты неэквивалентных результатов в

исследованиях аторвастатина, розувастатина и ловастатина:

- у мужчин в 18% исследований аторвастатина (4 из 22), в 39% исследований розувастатина (7 из 18) и в 60% исследований симвастатина (3 из 5) были показаны не эквивалентные результаты;

- у женщин в 32% исследований аторвастатина (7 из 22), в 28% исследований розувастатина (5 из 18) и в 40% исследований симвастатина (2 из 5) были показаны не эквивалентные результаты.

Оценка ассоциации между принадлежностью к определённому полу и частотой выявления неэквивалентных результатов исследований БЭ аторвастатина, розувастатина и симвастатина не выявила статистически значимой связи ($\chi^2=0,485$, $p=0,487$; $\chi^2=0,125$, $p>0,05$; $Fp=0,603$, $p>0,05$, соответственно).

Оценка ингибиторов АПФ

Анализ результатов исследований БЭ ингибиторов АПФ, показал, что в рассмотренных исследованиях не обнаружена высокая внутрииндивидуальная вариабельность, за исключением единичных случаев. Также не обнаружена более высокая вариабельность у ингибиторов АПФ, являющихся пролекарствами в сравнении с ингибиторами АПФ, не подвергающихся пресистемному метаболизму.

Согласно результатам нашего анализа препараты содержащие действующие вещества: каптоприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприла, эналаприл не требуют их включения в перечень Лекарственных средств с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью (см. Приложение №3).

Для ингибиторов АПФ следует планировать исследования БЭ со стандартным простым перекрестным дизайном в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов. Подходить к выбору точек забора крови, включая длительность забора крови для достижения необходимой экспозиции, и к определению длительности периода отмывки, следует исходя из данных о времени достижения C_{max} и периоде полувыведения исходных веществ и активных метаболитов. Сведения в отношении C_{max} и периоде полувыведения по каждому наименованию рассмотренных ингибиторов АПФ представлены выше.

Для ингибиторов АПФ, являющихся пролекарствами, необходимо определять концентрации исходного вещества и активного метаболита, с оценкой БЭ по исходному соединению. Исключением являются препараты фозиноприла, для которых следует определять только активный метаболит.

При определении размера выборки следует ориентироваться на верхнюю границу доверительного интервала усредненных значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности, представленных для каждого наименования из рассмотренных ингибиторов

АПФ. Граница признания БЭ для C_{max} и AUC_{0-t} должна быть в диапазоне 80,00-125,00%. Для воспроизведенных препаратов каптоприла, лизиноприла, периндоприла, рамиприла, фозиноприла, эналаприла разработаны «Препарат-специфичные» рекомендации к проведению исследований БЭ (см. Приложение №2).

Проведен анализ влияния фактора пола на различия ФК ингибиторов АПФ. Показано, что в 20% исследований каптоприла, 20% исследований лизиноприла, 16% исследований периндоприла, 63% исследований рамиприла, 50% исследований фозиноприла и 28% исследований эналаприла были выявлены статистически значимые различия, по крайней мере, для одного из анализируемых ФК параметров (C_{max} и/или AUC_{0-t}).

Анализ значений внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин в исследованиях препаратов ингибиторов АПФ показал единичные случаи значений параметра, превышающих 30%, и отсутствие статистически значимых различий. Высокие значения CV_{intra} у мужчин и женщин были показаны для препаратов лизиноприла (7% vs 7%), периндоприла (9% vs 18%), рамиприла (9% vs 18%) и фозиноприла (17% vs 0%).

Анализ разницы отношений средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин показал случаи выявленной взаимосвязи «пол-лекарственная форма» в 40% исследований каптоприла, 27% исследований лизиноприла, 36% исследований рамиприла (11% для метаболита), в 17% исследований фозиноприла, в 25% исследований эналаприла (14% для метаболита). Статистически значимые различия были получены только для препаратов каптоприла (отношение геометрических средних было выше у женщин).

Симуляционные оценки 90% доверительных интервалов для C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин продемонстрировали наличие высокой частоты неэквивалентных результатов: - у мужчин в 40% исследований каптоприла, 47% исследований лизиноприла, 36% исследований периндоприла, 18% исследований рамиприла (22% рамиприлата), 33% исследований фозиноприла и 50% исследований эналаприла (28% эналаприлата) были показаны не эквивалентные результаты;

- у женщин в 10% исследований каптоприла, 27% исследований лизиноприла, 9% исследований периндоприла, 27% исследований рамиприла (11% рамиприлата), 17% исследований фозиноприла и 25% исследований эналаприла (14% эналаприлата) были показаны не эквивалентные результаты.

Однако оценка ассоциации между принадлежностью к определённому полу и частотой выявления неэквивалентных результатов исследований БЭ ингибиторов АПФ, не выявила статистически значимой связи.

Оценка антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Анализ результатов исследований БЭ антагонистов рецепторов ангиотензина II, показал,

что в рассмотренных исследованиях обнаружена высокая внутрииндивидуальная вариабельность для препаратов валсартана (13 из 18 исследований (72%)), лозартана (13 из 27 исследований (48%)) и телмисартана (7 из 7 исследований (100%)). Для ирбесартана, кандесартана, олмесартана внутрииндивидуальная вариабельность не была высокой. Валсартан и лозартан в исследованиях БЭ показали «умеренную» высокую вариабельность значения пулированного коэффициента вариабельности составляет 32-33%. Вариабельность телмисартана была значительно выше - значение пулированного коэффициента вариабельности 45%.

Таким образом, ЛП содержащие действующие вещества: валсартан, лозартан и телмисартан следует включить в перечень Лекарственных средств с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью (см. Приложение №3).

Для препаратов валсартана, лозартана и телмисартана следует планировать исследования БЭ с полным или полу повторным дизайном в четырех или трех периодах с двумя последовательностями приема препаратов, как описано выше для ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Для препаратов ирбесартана, кандесартана, олмесартана следует планировать исследования БЭ с простым перекрестным дизайном в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов. Подходить к выбору точек забора крови, включая длительность забора крови для достижения необходимой экспозиции, и к определению длительности периода отмывки, следует исходя из данных о времени достижения C_{max} и периоде полувыведения исходных веществ и активных метаболитов. Сведения в отношении C_{max} и периоде полувыведения по каждому наименованию рассмотренных антагонистов рецепторов ангиотензина II представлены выше.

Для антагонистов рецепторов ангиотензина II, являющихся пролекарствами, например, олмесартана медоксомил или кандесартана цилексетил, необходимо определять концентрации метаболитов – олмесартана и кандесартан.

При определении размера выборки следует ориентироваться на верхнюю границу доверительного интервала усредненных значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности, представленных для каждого наименования из рассмотренных антагонистов рецепторов ангиотензина II. Граница признания БЭ для C_{max} и AUC_{0-t} ирбесартана, кандесартана и олмесартана должна быть в диапазоне 80,00-125,00%; для валсартана, лозартана и телмисартана возможно масштабировать границы для параметра C_{max} на основании данных вариабельности референтного препарата, для параметра AUC_{0-t} граница должна быть в диапазоне 80,00-125,00%, точечная оценка (как правило - это отношение геометрических средних T/R) C_{max} и AUC_{0-t} должна находиться в диапазоне 80,00-125,00%.

Для воспроизведенных препаратов валсартана, ирбесартана, кандесартана, лозартана,

олмесартана и телмисартана разработаны «препарат-специфичные» рекомендации к проведению исследований БЭ (см. Приложение №2).

Проведен анализ влияния фактора пола на различия ФК антагонистов рецепторов ангиотензина II. Показано, что в 54% исследований лозартана (7 из 13 исследований), 50% исследований валсартана (6 из 12 исследований), 28% исследований кандесартана (2 из 7 исследований), в каждом из 2 исследований телмисартана, в 1 из 2 исследований ирбесартана и в единственном (с участием субъектов обоего пола) исследовании олмесартана были выявлены статистически значимые различия, по крайней мере, для одного из анализируемых ФК параметров (C_{max} и/или AUC_{0-t}).

Также были выявлены различия высокой внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин для лозартана (46% vs 23%), валсартана (50% vs 58%) и у мужчин и женщин, однако они оказались статистически не значимые.

Разница отношений геометрических средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин показала наличие взаимосвязи «пол-лекарственная форма» в 15% исследований лозартана (2 из 13), 25% исследований валсартана (2 из 12) и 14% исследований кандесартана (1 из 7).

Симуляционные оценки 90% доверительных интервалов для C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин продемонстрировали наличие высокой частоты неэквивалентных результатов:

- у мужчин в 38,5% исследований лозартана (30% метаболитов), 42% исследований валсартана, 43% исследований кандесартана были показаны не эквивалентные результаты;
- у женщин в 30% исследований лозартана, 50% исследований валсартана, 29% исследований кандесартана были показаны не эквивалентные результаты.

Однако оценка ассоциации между принадлежностью к определённому полу и частотой выявления неэквивалентных результатов исследований БЭ антагонистов рецепторов ангиотензина II, не выявила статистически значимой связи.

Оценка препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Проведен анализ исследований БЭ воспроизведенных препаратов вальпроевой кислоты, варфарина, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина и эверолимуса. Указанные препараты могут быть отнесены к препаратам с УТД и включены в перечень Лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (см. Приложение №4).

Анализ также показал, что препараты вальпроевой кислоты, варфарина, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина и эверолимуса не обладают высокой внутрииндивидуальной вариабельности, за исключением единичных случаев выявления значений, превышающих значение вариабельности - 30%. Что согласуется с данными литературы о не высокой вариабельности препаратов с УТД.

Для препаратов вальпроевой кислоты, варфарина, карбамазепина, левотироксина,

такролимуса, циклоспорина и эверолимуса следует планировать исследования БЭ с учетом границы признания 90,00%-111,11% согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности ЛПП в рамках Евразийского экономического союза.

Для препаратов с УТД следует планировать исследования БЭ с простым перекрестным дизайном в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов или с полным повторным дизайном в четырёх периодах и двух последовательностях приема препаратов согласно подходу RSABE. Подходить к выбору точек забора крови, включая длительность забора крови для достижения необходимой экспозиции, и к определению длительности периода отмывки, следует исходя из данных о времени достижения C_{max} и периоде полувыведения исходных веществ и активных метаболитов. Сведения в отношении C_{max} и периоде полувыведения по каждому наименованию рассмотренных препаратов с УТД представлены выше.

При определении размера выборки следует ориентироваться на верхнюю границу доверительного интервала усредненных значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности, представленных для каждого наименования из рассмотренных препаратов. Граница признания БЭ для C_{max} и AUC_{0-t} должна быть 90,00-111,11% при стандартном дизайне исследований (для препаратов такролимуса и эверолимуса граница признания по параметру C_{max} должна быть 80,00-125,00%) или может быть масштабирована на основании данных вариабельности референтного препарата.

Проведен анализ влияния фактора пола на различия ФК препаратов с УТД. Показано, что в 12,5% исследований такролимуса (1 из 8 исследований) и в 1 из 2 исследований циклоспорина были выявлены статистически значимые различия, по крайней мере, для одного из анализируемых ФК параметров (C_{max} и/или AUC_{0-t}).

Анализ значений внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин в исследованиях вальпроевой кислоты, левотироксина, такролимуса и циклоспорина показал отсутствие статистических различий. Аналогичные результаты получены при анализе разницы отношений средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин. Высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и/или AUC_{0-t} у мужчин и женщин были выявлены в одном из двух исследований левотироксина и в исследованиях такролимуса (62% vs 62%).

Симуляционные оценки 90% доверительных интервалов для C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин продемонстрировали наличие высокой частоты неэквивалентных результатов:

- у мужчин в 1 из 2 исследований левотироксина и в 62,5% исследований (5 из 8) такролимуса были показаны не эквивалентные результаты;
- у женщин в 1 из 2 исследований левотироксина и в 62,5% исследований (5 из 8)

такролимуса были показаны не эквивалентные результаты.

Оценка ассоциации между принадлежностью к определённому полу и частотой выявления неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности не проводилась с учетом отсутствия различий в группах мужчин и женщин.

В целом в проанализированных исследованиях препаратов с УТД включались преимущественно субъекты мужского пола (786 vs 208). С учетом возможности наличия гендерных различий, обусловленных не только особенностями действующего вещества, но и обусловленных составом вспомогательных веществ следует включать в исследования воспроизведенных препаратов вальпроевой кислоты, варфарина, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина и эверолимуса субъектов обоего пола.

Оценка препаратов аналогов эндогенных соединений.

Проведен анализ исследований БЭ воспроизведенных препаратов колекальциферола, левокарнитина, мелатонина, урсодезоксихолиевой кислоты, фолиевой кислоты. Указанные препараты могут быть отнесены к препаратам АЭС и включены в перечень Лекарственных средств аналогов эндогенных соединений (см. Приложение №5).

Препараты мелатонина и УДХК демонстрировали высокую внутрииндивидуальную вариабельность в 67% и 40% исследований, соответственно. Пулированные значения $CV_{intra} C_{max}$ и AUC_{0-t} мелатонина – 33%, урсодезоксихолиевой кислоты – 25-39%. Препараты колекальциферола, левокарнитина и фолиевой кислоты не демонстрировали высокой внутрииндивидуальной вариабельности. Таким образом, лекарственные средства мелатонина и УДХК могут быть также включены в Перечень лекарственных средств с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью (см. Приложение №3).

Для препаратов АЭС следует планировать исследования БЭ с простым перекрестным дизайном в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов или с повторным дизайном в четырёх или трех периодах в двух последовательностях приема препаратов в случае высокой внутрииндивидуальной вариабельности. Подходить к выбору точек забора крови, включая длительность забора крови для достижения необходимой экспозиции, и к определению длительности периода отмывки, следует исходя из данных об эндогенных концентрациях (динамика уровней концентрации), времени достижения C_{max} и периоде полувыведения исходных веществ и активных метаболитов. Сведения в отношении эндогенных концентраций, t_{max} , C_{max} и $t_{1/2}$ по каждому наименованию рассмотренных препаратов аналогов эндогенных соединений представлены выше.

При определении размера выборки следует ориентироваться на верхнюю границу доверительного интервала усредненных значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности, представленных для каждого наименования из рассмотренных препаратов.

Граница признания БЭ для C_{max} и AUC_{0-t} должна быть 80,00-125,00% при стандартном дизайне исследований или может быть масштабирована на основании данных вариабельности референтного препарата в исследованиях с повторным дизайном.

Проведен анализ влияния фактора пола на различия ФК препаратов аналогов эндогенных соединений. Показано, что в 67% исследований левокарнитина (2 из 3 исследований), в 33% исследований мелатонина (2 из 6 исследований) и в 10% исследований УДХК (1 из 10 исследований) были выявлены статистически значимые различия, по крайней мере, для одного из анализируемых ФК параметров (C_{max} и/или AUC_{0-t}).

Анализ значений внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин в исследованиях препаратов аналогов эндогенных соединений показал отсутствие статистических различий. Для препаратов мелатонина и УДХК были показаны высокие значения CV_{intra} у мужчин и женщин (50% vs 67 для мелатонина и 33% vs 33% для урсодезоксихолиевой кислоты).

Анализ разницы отношений средних T/R C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин показал случаи выявленной взаимосвязи «пол-лекарственная форма» только для УДХК (17% vs 25%).

Симуляционные оценки 90% доверительных интервалов для C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин продемонстрировали наличие высокой частоты неэквивалентных результатов в исследованиях мелатонина и УДХК:

- у мужчин в 67% исследований мелатонина (4 из 6) и в 50% исследований (6 из 12) УДХК были показаны не эквивалентные результаты;

- у женщин в 33% исследований мелатонина (2 из 6) и в 33%% исследований (4 из 12) УДХК были показаны не эквивалентные результаты.

Оценка ассоциации между принадлежностью к определённому полу и частотой выявления неэквивалентных результатов исследований БЭ мелатонина урсодезоксихолиевой кислоты, не выявила статистически значимой связи ($Fp=0,323$; $p>0,05$ и $\chi^2=0,171$; $p=0,679$, соответственно).

По результатам анализа все ЛП, которые также соответствовали прочим критериям взаимозаменяемости (помимо подтверждения биоэквивалентности) были промаркированы соответствующим образом в Государственном реестре лекарственных средств.

Среди проанализированных 290 исследований в 81 исследовании (28%) была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность хотя бы одного из параметров C_{max} и AUC_{0-t} , что превышает оценку, полученную экспертами FDA 111 исследований 1010 (11%) [98]. Данные различия обусловлены, тем, что в наш анализ были включены данные меньшего количества исследований, а также в анализ были включены результаты исследований ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторов АПФ и антагонистов АРА II, которые часто демонстрировали высокую внутрииндивидуальную вариабельность по данным литературы [98]. Таким образом, в Перечень

высоковариабельных лекарственных средств включили 8 наименований лекарственных средств. В Перечни лекарственных средств с УТД и АЭС включили соответственно 7 и 6 наименований лекарственных средств.

Также анализ фармакокинетики показал, что для особых категорий ЛП не рекомендуется применять процедуру «biowaiver», т.к. большинство из проанализированных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью и аналогов эндогенных соединений относятся к 2 и 4 классу по биофармацевтической классификационной системе (более 70%), и требуют обязательной оценки фармакокинетики *in vivo*, т.к. для них имеются высокие риски, связанные с вероятностью принять ошибочное заключение.

Анализ наиболее частых ошибок в исследованиях БЭ показал, что для 35% исследований были приняты некорректные критерии оценки, для 27% исследований был выбран неоптимальный дизайн, в 12% исследований - недостаточный размер выборки, в 3,5% исследований определена некорректная схема отбора образцов крови. Для решения данных проблем разработаны «препарат-специфические» руководства к изучению БЭ для 28 наименований лекарственных средств.

Несмотря на отсутствие статистически значимой связи между фактором наличия гендерных различий и случаями выявления высокой внутрииндивидуальной вариабельности, случаями наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» и случаями не эквивалентных результатов исследований БЭ, продемонстрировано, что имеются:

- случаи статистически значимых гендерных различий ФК хотя бы по одному из параметров C_{max} или AUC_{0-t} в 63 исследованиях (31%);
- сопоставимая встречаемость высоких значений CV_{intra} хотя бы по одному из параметров C_{max} или AUC_{0-t} у мужчин и женщин - 23% vs 23% (48 и 47 исследований соответственно);
- случаи наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» в 42 исследованиях (20%);
- случаи наличия неэквивалентных результатов при симуляционных расчетах 90% доверительных интервалов отдельно в популяции субъектов мужского и женского пола в 71 и 56 исследованиях (35% vs 27%).

По данным литературы, согласно объединенным данным работ Chen ML (2000) и Ibarra M (2017) встречаемость высоких значений CV_{intra} составили у мужчин в 12 из 35 исследований и у женщин в 10 из 35 исследований (34% vs 28%); случаи наличия взаимосвязи «пол-лекарственная форма» составила 40% (14 из 35); случаи наличия неэквивалентных результатов при симуляционных расчетах 90% доверительных интервалов отдельно в популяции субъектов мужского и женского пола составили 12 и 8 исследований соответственно (34% vs 23%) [120, 231].

Таким образом, в нашем анализе получены меньшие значения частоты выявления высокой

внутрииндивидуальной вариабельности и взаимосвязи «пол-лекарственная форма» у мужчин и женщин, что обусловлено, скорее всего, количеством данных, включенных в анализ (290 исследований против 35). Вместе с тем, можно судить о том, что частота неэквивалентных результатов у мужчин и женщин была сопоставима в нашем исследовании и по данным литературы. Поэтому данная дополнительная оценка должна и может быть рекомендована для включения в анализ результатов исследований воспроизведенных препаратов.

Оценка гендерных различий позволит накопить дополнительные данные для анализа и может быть использована как первичный критерий для более глубокого анализа в случае выявления гендерных различий. В случае выявления значимых гендерных различий между воспроизведенным и референтным препаратами следует включать данную информацию в инструкцию по применению, т.к., возможно, потребуется коррекция режима дозирования у пациентов разного пола.

Прогнозирование результатов биоэквивалентности.

Разработанные две модели прогнозирования результатов БЭ продемонстрировали высокие значения чувствительности и специфичности прогноза, а также высокую точность, т.к. процент ошибочных прогнозов составил максимальное значение около 10%.

Более точный прогноз модели, учитывающей коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности, по всей видимости, обусловлен, тем фактом, что коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности сами по себе демонстрируют связь между количеством добровольцев и мощностью исследований [95, 371]. Другими словами, факторы внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} уже включают в себя фактор количества субъектов - чем выше вариабельность, тем больше количество добровольцев. В связи с чем включение дополнительного фактора, учитывающего размер выборки, вносит дополнительную погрешность в прогноз результатов исследований БЭ. Поэтому для получения более точного прогноза можно рекомендовать использовать прогностическую таблицу №235 (см. Приложение №7). Ограничением предлагаемого метода прогноза может являться, то, что 287 из 290 исследований (данные которых использованы для построения модели прогноза) были выполнены с простым перекрестным дизайном, и только 3 исследования с повторным дизайном. Поэтому данный алгоритм прогноза в первую очередь следует использовать при планировании исследований с простым перекрестным дизайном. Для исследований с повторным дизайном данный алгоритм может быть также полезен. В таких случаях следует использовать поправочные коэффициенты для полученной по данному алгоритму суммы баллов. Однако проверка данной поправки требует проведения дополнительного анализа чувствительности, специфичности и точности прогноза, с включением большего количества результатов исследований с повторным дизайном, при этом часть из них должна демонстрировать не эквивалентные результаты.

В настоящее время количество исследований с повторным дизайном ограничено т.к., не смотря на привлекательность уменьшения размера выборки, они сопряжены с определенными трудностями, такими как временные затраты, сложность проведения самого исследования, сложность статистического анализа, более высокая нагрузка аналитической части исследования (большое количество отобранного материала для биоаналитического анализа) и др. Проверка разработанного алгоритма на основе результатов исследований с повторным дизайном будет являть целью последующих исследований.

Таким образом, разработанный алгоритм прогнозирования может использоваться при планировании исследований БЭ. В построенную модель включены регулируемые факторы (длительность забора крови, количество субъектов), факторы, оцениваемые по данным ранее проведенных исследований (значения C_{max} , t_{max} , CV_{intra} , C_{max} , CV_{intra} , AUC_{0-t}), и планируемые факторы (т.е. ожидаемые границы 90% доверительных интервалов и значения точечной оценки).

В случае получения отрицательного или неинформативного прогноза следует внести коррекцию в дизайн исследования, либо рассмотреть возможность проведения иных исследований, результаты которых могут подтвердить ТЭ воспроизведенного лекарственного препарата (см. схему 3), например, клинические сравнительные исследования или исследования ФК эквивалентности [92].

Стоит отметить, что данный алгоритм прогнозирования можно модифицировать с учетом накопления дополнительных данных, например, большего количества исследований или путем добавления дополнительных факторов, демонстрирующих достаточную информативность. Среди таких перспективных для анализа факторов могут быть результаты растворения *in vitro* или иные параметры, связанные с качеством ЛП (однородность дозирования действующего вещества, качественные и количественные различия состава вспомогательных веществ и т.д.), которые можно оценить до проведения исследований БЭ, и тем самым увеличив шансы на положительные результаты исследования.

*Риск-ориентированная стратегия ФК исследований особых категорий
воспроизведенных препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности*

Проведенный комплексный анализ позволил сформулировать научную концепцию риск-ориентированной стратегии ФК исследований особых категорий воспроизведенных ЛП:

1. при планировании ФК исследований следует оценить факторы, ассоциированные с риском исследований БЭ согласно схеме 2;
2. определить способ подтверждения ТЭ согласно схеме 3 с помощью разработанной программы «Прогнозирование результатов биоэквивалентности ЛП» (версия 1.03);
3. выполнить анализ результатов исследования согласно алгоритму, представленному на рисунках 10 и 11.

ВЫВОДЫ

1. В России не сформулированы четкие регуляторные требования для определения взаимозаменяемости ЛП в отношении факторов, связанных с планированием, выполнением исследований и их статистической обработкой: размер выборки, схема отбора крови и период отмывки, гендерные различия, наличие метаболитов, лекарственная форма, критерии признания эквивалентности. В случае невозможности выполнения исследования биоэквивалентности не разрешаются сравнительные фармакодинамические исследования и исследования *in vitro*. Нет нормативных критериев оценки биоэквивалентности с учетом высокой внутрииндивидуальной вариабельности, узкого терапевтического диапазона, наличия эндогенных концентраций.
2. Разработан, апробирован и валидирован алгоритм и методологические принципы анализа результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных ЛП с последовательной оценкой основных характеристик лекарственного средства, лекарственной формы, соответствия дизайна исследований и критериев оценки биоэквивалентности указанным характеристикам, с поиском фармакокинетических различий между препаратами (в т.ч. обусловленных гендерными отличиями).
3. Выявлены наиболее частые ошибки при проведении исследований биоэквивалентности, которые связаны - с некорректными критериями оценки (35% исследований), выбором неоптимального дизайна исследования (27% исследований), недостаточным размером выборки (12% исследований), некорректной схемой отбора образцов крови (3,5% исследований); а также выявлен ряд дополнительных препарат-специфических факторов, которые необходимо учитывать при оценке взаимозаменяемости ЛП: высокая внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров (у 28% препаратов), узкий терапевтический диапазон (у 12% препаратов), наличие эндогенных концентраций лекарственного средства (у 9% препаратов).
4. Предложены перечни особых категорий лекарственных препаратов, включающие 8 наименований лекарственных средств с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, 7 наименований с узким терапевтическим диапазоном, и 6 наименований аналогов эндогенных соединений. Разработаны 28 «препарат-специфических» рекомендаций к исследованиям биоэквивалентности воспроизведенных препаратов.
5. Продемонстрировано влияние гендерных различий на результаты исследований. Показано наличие статистически значимых ($p < 0,05$) гендерных различий в 63 исследованиях (31%) у 21 наименования лекарственных средств (75%); сопоставимая встречаемость высоких значений CV_{intra} хотя бы по одному из параметров C_{max} или AUC_{0-t} у мужчин и женщин - 23% vs 23% (48 и 47 исследований соответственно); наличие взаимосвязи «пол-лекарственная форма» в 42 исследованиях (20%) у 12 наименований лекарственных средств (43%); наличие неэквивалентных результатов для 17 наименований лекарственных средств при симуляционных

расчетах 90% доверительных интервалов отдельно в популяции субъектов мужского и женского пола в 71 и 56 исследований (37% vs 29%), соответственно.

6. Разработана программа для ЭВМ и алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности, включающая 12 факторов, ранжированных по их информативности: нижняя граница 90% доверительного интервала C_{max} - 2,34; верхняя граница 90% доверительного интервала C_{max} - 2,01; точечная оценка C_{max} - 1,51; категория препарата - 1,36; нижняя граница 90% доверительного интервала AUC_{0-t} - 1,20; точечная оценка AUC_{0-t} - 1,04; верхняя граница 90% доверительного интервала AUC_{0-t} - 0,98; внутрииндивидуальная вариабельность AUC_{0-t} - 0,80; t_{max} - 0,72; внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} - 0,70; длительность забора крови - 0,69; C_{max} - 0,52. Алгоритм прогноза апробирован и валидирован на контрольной выборке 65 исследований биоэквивалентности.

7. Сформулирована риск-ориентированная стратегия фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов, включающая:

1. имплементацию риск-ориентированного подхода к оценке факторов, связанных с особенностями лекарственных препаратов;
2. применение предложенных алгоритмов анализа исследований биоэквивалентности и прогнозирования их результатов для обоснованного выбора пути подтверждения терапевтической эквивалентности, правильного планирования, выполнения исследований и их статистической обработки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно усовершенствовать систему нормативно-правового государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств в Российской Федерации в отношении особых категорий воспроизведенных препаратов. Предлагается расширить возможные пути подтверждения терапевтической эквивалентности в случае невозможности выполнения фармакокинетического исследования биоэквивалентности, а именно исследованиями по установлению фармакодинамической эквивалентности или клиническими исследованиями с оценкой эффективности и безопасности. Необходимо уточнить критерии оценки приемлемости результатов исследований для оценки терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости особых категорий лекарственных препаратов. При оценке фармакокинетики необходимо установить следующие границы биоэквивалентности (80,00-125,00% для обычных ЛС; более узкие для ЛП с УТД (90,00-111,11%) или возможность их масштабирования; для высоковариабельных ЛП - возможность масштабирования границ). В отношении аналогов эндогенных соединений целесообразно включить требование по оценке эндогенного уровня и представления результатов оценки для исходных данных и скорректированных на эндогенную концентрацию. Рекомендуется установить регуляторные ограничения для возможности применения процедуры «biowaiver» на основе биофармацевтической классификационной системы для особых категорий препаратов, т.к. согласно риск-ориентированной модели их оценки не представляется возможным исключить все возможные угрозы принятия ошибочного решения об их эквивалентности.

2. При планировании исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов, не указанных в Приложении №3, в первую очередь, рекомендуется использовать предложенную риск-ориентированную стратегию фармакокинетических исследований с использованием программы «Прогнозирование результатов биоэквивалентности ЛП» (версия 1.03) для оптимизации выбора способа подтверждения терапевтической эквивалентности и научно обоснованного планирования дизайна сравнительного фармакокинетического исследования биоэквивалентности. В случае получения отрицательного или

неинформативного прогноза следует внести коррекцию в дизайн исследования, либо рассмотреть возможность проведения иных исследований, результаты которых могут позволить подтвердить фармакодинамическую эквивалентность или эквивалентность по параметрам эффективности и безопасности.

3. Рекомендуется использовать предложенную риск-ориентированную стратегию фармакокинетических исследований с использованием разработанного алгоритма и методологических принципов анализа результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов с целью оценки их «взаимозаменяемости» и оценки наличия гендерных различий. В случае подтверждения биоэквивалентности можно сделать вывод о признании взаимозаменяемости, при соблюдении остальных критериев взаимозаменяемости, и внести советующие отметки в Государственный реестр лекарственных средств. В случае выявления гендерных различий целесообразно провести поиск их причин и оценить необходимость включения соответствующей информации в инструкцию по применению воспроизведенного препарата.

4. При планировании и оценке исследований биоэквивалентности atorvastatina, simvastatina, roxustatina, lovastatina, captopril, lisinopril, perindopril, ramipril, fosinopril, enalapril, valsartan, irbesartan, candesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valproic acid, warfarin, carbamazepine, levetiracetam, tacrolimus, cyclosporin, everolimus, colecalciferol, levocarnitine, melatonin, ursodeoxycholic acid, folic acid целесообразно обращаться к разработанным «препарат-специфичным» руководствам (Приложение №2).

5. Рекомендуется проводить дальнейший анализ на основе систематического обзора исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, не вошедших в настоящий анализ, по выявлению высоковариабельных препаратов, препаратов с узким терапевтическим диапазоном, аналогов эндогенных соединений и дополнять разработанные перечни особых категорий лекарственных средств (Приложение №3), а также «препарат-специфичные» руководства (Приложение №2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адонин, В.К. Особенности проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов-аналогов эндогенных соединений / В.К. Адонин, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2015. № 3. - С. 3-7.
2. Андреев, Д.П. Информационная система экспертной оценки параметров взаимозаменяемости лекарственных препаратов / Д.П. Андреев, Е.М. Рычихина, А.В. Козлович [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. - т.8. - №2. – С. 99-102.
3. Бурова, Е.Д. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств / Е.Д. Бурова, С.В. Ходько, С.В. Гущина [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2017. - т.7. №1. - С. 25-32.
4. Вальд А. Последовательный анализ. – М.: Физматлит, 1960. – 328 с.
5. Васильев, А.Н. Терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных препаратов / А.Н. Васильев, Н.Д. Бунятян, Гавришина Е.В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015. - т.78 - № 9. - С. 32-38.
6. Верлан, Н.В. Взаимозаменяемость лекарств с позиций фармацевтического соответствия и клинической эффективности, и безопасности / Н.В. Верлан, Г.А. Ковальская, Д.Я. Жукова [и др.] // Качественная клиническая практика. - 2016. - № 3. – С. 66-71.
7. Городецкая, Г.И. Взаимозаменяемость препаратов левотироксина / Г.И. Городецкая, Е.А. Сокова, О.В. Муслимова [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2017. - № 1. - С. 33-39.
8. Горячев, Д.В. Обоснование возможности проведения исследований терапевтической эквивалентности / Д.В. Горячев, Н.Е. Уварова // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2019. – т.9. - № 2. С. 79-84.
9. Горячев, Д.В. Оценка биоэквивалентности воспроизведенных препаратов иматиниба и такролимуса на основе косвенного сравнения результатов изучения их биоэквивалентности / Д.В. Горячев, Н.Е. Уварова // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2019. – т.9 №3. – С. 184-190.
10. ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. – Введ. 01.08.18. – М.: Госстандарт России: Стандартинформ, 2017. – 30 с.
11. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1970. – 296 с.

12. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.
13. Гублер Е.В. Применение непараметрических методов статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. - 144 с.
14. Драницына, М.А., Свойства процедуры двух односторонних тестов для признания биоэквивалентности лекарственных препаратов / М.А. Драницына, Т.В. Захарова, Р.Р. Ниязов // Ремедиум. - 2019. - №3. - С. 40-47.
15. Джурко, Ю.А. Исследование сравнительной фармакокинетики таблетированных форм микофеноловой кислоты / Ю.А. Джурко, А.Е. Мирошников, А.Л. Хохлов [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. - 2016. - № 4. - С. 3-8.
16. Затолочина, К.Э., Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном / К.Э. Затолочина, Е.Ю. Пастернак, Р.Н. Аляутдин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – т.51. - № 8. – С. 51-54.
17. Зырянов, С.К., Взаимозаменяемость препаратов – клиническая эффективность, безопасность / С.К. Зырянов, С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – т.9. - № 1S. – С. 4–10.
18. Ковальзон, В.М. Мелатонин – без чудес / В.М. Ковальзон // Природа. - 2004. - № 2. - С. 12-19.
19. Колесников, Л.Л. К Сфинктерный аппарат человека. – СПб.: СпецЛит, 2000. - 183 с.
20. Кривенко, А.Н. Перспективы развития секторов рынка отечественной биомедицинской продукции / Кривенко, А.Н., Гришин Д.В., Буткова Т.В. [и др.] // Государственное управление. Электронный вестник. - 2020. - №79. С. 105-133.
21. Кулес, В.Г. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические рекомендации / Кулес, В.Г. [и др.] – М.: Русский врач, 2008. - 33 с.
22. Кулес, В.Г. Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины / В.Г. Кулес, Д. Берри. – М.: Издательство Автономной некоммерческой организации «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», 2013. – 40 с.
23. Минакова, Е.И. Препараты - дженерики на российском рынке / А.Е. Минакова // Политика, экономика и инновации. - 2019. - №1. (24). - С. 1-7.
24. Миронов А.Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств. / ред. А.Н. Миронов. - М.: Гриф и К., 2013. - т. 1: 328 с.
25. Миронов, А.Н. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы / А.Н. Миронов, А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина [и др.] // Ремедиум. - 2013. - № 10. - С. 7-18.

26. Миронов, А.Н. Подтверждение терапевтической эквивалентности - первый шаг к взаимозаменяемости лекарственных препаратов / А.Н. Миронов, А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина [и др.] // *Consilium Medicum*. - 2014. - 2 : Т. 16. - С. 78-84.
27. Миронов, А.Н. Экспертные подходы к разработке и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах с немедленным высвобождением / А.Н. Миронов, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов [и др.] // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. - 2014. - № 2. - С. 3-8.
28. Мирошников, А.Е. Клинические исследования как неотъемлемая часть фармацевтического рынка / А.Е. Мирошников, Н.О. Поздняков, Д.П. Ромодановский // *Журнал «Медицинские науки»*. - 2018. - т.1 - № 1. - С. 2-7.
29. Ниязов, Р.Р. Обоснование границ признания эквивалентности показателей качества, безопасности и эффективности при разработке биоаналогов / Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев, Е.В. Гавришина [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. - 2015. - т.78. - № 6. - С. 37-44.
30. Ниязов, Р.Р. Регуляторные аспекты регистрации воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов в евразийском экономическом союзе / Р.Р. Ниязов, Д.А. Рождественский, А.Н. Васильев [и др.] // *Ремедиум*. - 2018. - №7-8. - С. 6-19.
31. Олефир, Ю.В. Оценка отчетности по фармаконадзору в России / Ю.В. Олефир, Б.К. Романов, Р.Н. Аляутдин, В.К. Лепяхин, А.Е. Крашенинникова, Е.В. Шубникова // *Безопасность и риск фармакотерапии*. - 2018. - т.6. № 4. - С. 150-154.
32. Пастернак, Е.Ю. Проблемы взаимозаменяемости противоэпилептических средств: безопасность и эффективность препаратов вальпроевой кислоты / Е.Ю. Пастернак, Р.Н. Аляутдин, И.Л. Асеева [и др.] // *Неврологический журнал*. - 2015. - № 5. - С. 34-39.
33. Петров, В.И. История и организация службы клинической фармакологии в России / В.И. Петров, А.Л. Хохлов, М.Ю. Фролов, Лилеева Е.Г. // *Медицинская этика*. - 2016. - т.4. №4 1. - С. 3-8.
34. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности».[Электронный ресурс]: Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».
35. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза // *Нормативные правовые акты в сфере обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза* (Распоряжение Коллегии ЕЭК от 22.12.2015 № 178 "О проекте решения Совета

Евразийской экономической комиссии "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза"). – М.: Ремедиум, 2017. - Т. 2.

36. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 66 от 13.02.2013 г. «Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения российской федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». [Электронный ресурс]: Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».
37. Распоряжение Правительства РФ от 12 января 2018 г. № 9-р «О плане мероприятий («дорожной карте») «Развитие конкуренции в здравоохранении»». [Электронный ресурс]: Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».
38. Решетько, О.В. Половые различия как платформа для понимания фармакологического статуса женщин / О.В. Решетько, К.А. Луцевич // Фармакогенетика и Фармакогеномика. - 2015. - № 1. - С. 4-11.
39. Романов, Б.К. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов / Б.К. Романов, Н.Д. Бунятян, Ю.В. Олефир [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2015. - № 2. - С. 3-8.
40. Ромодановский, Д.П. Актуальные аспекты планирования дизайна исследований биоэквивалентности препаратов аторвастатина / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2013. - № 1. - С. 22-27.
41. Ромодановский, Д.П. Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов / Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2014. - № 3. - С. 39-45.
42. Ромодановский, Д.П. Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности эндогенных веществ на примере мелатонина / Д.П. Ромодановский, А.П. Соловьева, А.С. Насонов [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2014. - № 4. - С. 17-21.
43. Ромодановский, Д.П. Высоковариабельные лекарственные препараты – особенности исследования биоэквивалентности / Д.П. Ромодановский, Т.В. Еременкова, М.А. Драницына [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2015. - № 4. - С. 5-10.
44. Ромодановский, Д.П. Планирование дизайна и оценка результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов на примере розувастатина / Д.П.

- Ромодановский, М.А. Драницына, Д.В. Горячев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015. - т.78. - № 6. - С. 37-44.
45. Ромодановский, Д.П. Планирование исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, Ю.В. Олефир [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2016. - т.50. - № 12. - С. 42-45.
46. Ромодановский, Д.П. Медицинская экспертиза лекарственных средств с незначительной шириной терапевтического индекса / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // Медицинская экспертиза и право. - 2017. - № 3. - С. 28-32.
47. Ромодановский, Д.П. Особенности оценки эквивалентности отдельных групп лекарственных средств / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // Медицинская экспертиза и право. - 2017. - № 5. - С. 39-44.
48. Ромодановский, Д.П. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов розувастатина / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2017. - т.7. - № 3. - С. 142-149.
49. Ромодановский, Д.П. «Patient's risk» при проведении исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.Л. Хохлов [и др.] // Медицинская этика. - 2018. - т.6. - № 1. - С. 26-32.
50. Ромодановский, Д.П. Влияние половых различий на фармакокинетику лекарственных средств / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.Л. Хохлов [и др.] // Acta biomedica scientifica. - 2018. - т.3. - № 5. - С. 94-105.
51. Ромодановский, Д.П. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов эналаприла / Д.П. Ромодановский, А.Л. Хохлов, А.Е. Мирошников // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. - т.8. - № 4. - С. 231-237.
52. Ромодановский, Д.П. Половые различия фармакокинетики лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности и их влияние на риск потребителей / Д.П. Ромодановский, А.Е. Мирошников // Медицинская этика. - 2018. - т.7. - № 2. - С. 35-39.
53. Ромодановский, Д.П. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.П. Соловьева [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. - т.8. - № 2. - С. 92-98.
54. Ромодановский, Д.П. Экспертные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов, являющихся аналогами эндогенных соединений, в рамках российского

- законодательства и международного права / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.П. Соловьева, [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. - т.8. - № 1. - С. 6-10.
55. Ромодановский, Д.П. Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности антагонистов рецепторов ангиотензина II / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.Л. Хохлов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2019. - т.53. - № 8. - С. 11-15.
56. Ромодановский, Д.П. Регуляторные требования европейского агентства по лекарственным средствам к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением / Д.П. Ромодановский, Н.Н. Еременко, Д.В. Горячев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2019. - т.9. - № 1. - С. 28-33.
57. Ромодановский, Д.П. Экспертные подходы к оценке биоэквивалентности препаратов лозартана / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2020. - т.10. - № 1. - С. 51-62.
58. Ромодановский, Д.П. Возможность прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности на основе последовательного статистического анализа информативных факторов / Д.П. Ромодановский, А.Л. Хохлов // Качественная клиническая практика. — 2020. — №1. — С.80-99.
59. Ромодановский, Д.П. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев, А.Л. Хохлов, А.Е. Мирошников // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – т.15. - № 2. – С. 247-251.
60. Ромодановский, Д.П. Исследования биоэквивалентности вальпроевой кислоты и риск потребителей / Д.П. Ромодановский // Материалы международной научного конгресса «Глобалистика-2020: Глобальные проблемы и будущее человечества». - М., 2020. – С. 717-719.
61. Рыска, М. Трудности проведения исследований биоэквивалентности и их этические последствия глазами иностранного эксперта / М. Рыска // Медицинская этика. - 2014. – т.1. - С. 52-57.
62. Смирнов, А.С. Современные критерии исследований биоэквивалентности лекарственных средств: гармонизация национальных стандартов / А.С. Смирнов, А. Шнайдер, М.Ю. Фролов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2014. - № 5. - С. 3-10.

63. Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов: монография / [А.Л. Хохлов и др.] под общ. ред. А.Л. Хохлова. – М.: РАН, 2018. - 244 с.
64. Спасов, А.А. Технология фармацевтической альтернативы при создании новых лекарственных средств / А.А. Спасов, В.А. Косолапов // Вестник волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – т.3. № 67. – С. 3-7.
65. Сычёв, Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике / Д.А. Сычёв // Качественная клиническая практика. - 2011. - № 1. - С. 3-10.
66. Талибов, О.Б. Использование адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности (обзор) / О.Б. Талибов // Вестник Росздравнадзора. - 2015. - № 2. - С. 31-34.
67. Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов: монография / [А.Л. Хохлов и др.] под общ. ред. А.Л. Хохлова. - Москва–Ярославль–Прага: ООО Фотолайф, 2017. - 227 с.
68. Тест "Растворение" в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли: монография / [Шохин И.Е. и др.]. – М.: Изд-во Перо, 2015. - 320 с.
69. Тиньков, А.Н. Алгоритмы прогнозирования неблагоприятного течения ИБС после впервые перенесенного инфаркта миокарда / А.Н. Тиньков, Н.И. Московцева, М.В. Столбова // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - т.1. - С. 59-69.
70. Трухманов, А.С. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее / А.С. Трухманов, О.А. Сторонова, В.Т. Ивашкин // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. - 2013. - т.23. - № 5. - С. 4-14.
71. Уварова, Н.Е. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов атазанавира / Н.Е. Уварова, Н.Н. Еременко, Г.В. Раменская, Д.В. Горячев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. – т.8 №3. – С. 151-157.
72. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. (в действующей редакции) «Об обращении лекарственных средств». [Электронный ресурс]: Доступ из справ.-правовой системы "КонсультантПлюс".
73. Федеральный закон №429-ФЗ от 22.12.2014 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»». [Электронный ресурс]: Доступ из справ.-правовой системы "КонсультантПлюс".

74. Федеральный закон №475-ФЗ от 27.12.2019 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»». [Электронный ресурс]: Доступ из справ.-правовой системы "КонсультантПлюс".
75. Хохлов, А.Л. Проблемы проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в России / А.Л. Хохлов, Е.Г. Лилеева, О.А. Сеницина [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. - 2014. - № 1. - С. 37-43.
76. Хохлов, А.Л. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов телмисартана / А.Л. Хохлов, Д.П. Ромодановский, А.Е. Мирошников // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2019. - т.8. - № 3. - С. 101-106.
77. Хохлов А.Л. Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов амлодипин+валсартан и Эксфорж® / А.Л. Хохлов, А.Е. Мирошников, А.А. Хохлов [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2018. - т.24 №6. – С. 299-305.
78. Хохлов, А.Л. Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном / Учебное пособие/ А.Л. Хохлов, Д.П. Ромодановский - Ярославль, ЯГМУ, 2020 – 29 с.
79. Хохлов, А.Л. Фармакокинетические исследования лекарственных препаратов аналогов эндогенных соединений / Учебное пособие/ А.Л. Хохлов, Д.П. Ромодановский - Ярославль, ЯГМУ, 2020 – 24 с.
80. Чернышкова, А.А., Сравнительный анализ международных и российских требований к установлению взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных препаратов / А.А. Чернышкова, Е.О. Трофимова // Ремедиум. - 2016. - №6. – С. 6-12.
81. Шевченко, С.Ю. Иерархия оценок технауки: казус спора об эквивалентности лекарств / С.Ю. Шевченко // Epistemology & Philosophy of Science. - 2019. – т.56 №3. – С. 186-201.
82. Шулькин, А.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы / А.В. Шулькин, Н.М. Попова, И.В. Черных // Наука молодых – Eruditio Juvenium. - 2016. - № 2. – С 30-35.
83. Яичков, И.И. Возможные причины получения неэквивалентных результатов исследований сравнительной фармакокинетики / И.И. Яичков, Д.П. Ромодановский, Л.Н. Шитов // Медицинская этика. - 2018 г. - № 7. - С. 48-57.
84. Abbas, M. Bioequivalence of two formulations of gabapentin 400 mg capsules: single-dose, open-label, randomized, two- period crossover comparison in healthy pakistani adult subjects / M. Abbas, A. Shaukat, M. Nawaz [et al.] // Proceedings of the 6th Panhellenic Congress of Pharmacology. - Heraklion, Crete, Hellas. 2010. - P. 116-119.

85. Abou-Taleb, B.A. Are multisource levothyroxine sodium tablets marketed in Egypt interchangeable? / B.A. Abou-Taleb, M. Bondok, M.I. Nounou [et al.] // *Ann Endocrinol (Paris)*. - 2018. -79(1). - P. 23-29.
86. Adjei, A. Single-dose pharmacokinetics of methylphenidate extended-release multiple layer beads administered as intact capsule or sprinkles versus methylphenidate immediate-release tablets (ritalin) in healthy adult volunteers / A. Adjei, N.S. Teuscher, R.J. Kupper [et al.] // *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. - 2014. - 24(10). - P. 570-578.
87. Al Bawab, A.Q. Comparative Randomized, Single-Dose, Two-Way Crossover Open-Label Study to Determine the Bioequivalence of Two Formulations of Dalfampridine Tablets / A.Q. Al Bawab, B.A. Alkhalidi, E. Albarahmeh [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev*. - 2019. -8(3). - P. 355-360.
88. Alloway, R.R. Bioequivalence between innovator and generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients: A randomized, crossover clinical trial / R.R. Alloway, A.A. Vinks, T. Fukuda [et al.] // *PLoS Med*. - 2017. -14(11). - P. e1002428.
89. Al-Numani, D. Levothyroxine soft capsules demonstrate bioequivalent pharmacokinetic exposure with the European reference tablets in healthy volunteers under fasting conditions / D. Al-Numani, C. Scarsi, MP. Ducharme [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. - 2016. -54(2). - P. 135-43.
90. Al-Tabakha, M.M. In Vitro Dissolution and in Silico Modeling Shortcuts in Bioequivalence Testing / Al-Tabakha M.M., Alomar M.J. // *Pharmaceutics*. - 2020. - 12(1). P. 45.
91. Al-Tabakha, M.M. Quality Attributes and In Vitro Bioequivalence of Different Brands of Amoxicillin Trihydrate Tablets / M.M. Al-Tabakha, K. Faehelebom, D.E.E. Obaid [et al] // *Pharmaceutics*. - 2017. - 9. – P. 18.
92. Angiolillo, D.J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of a novel, pharmaceutical lipid-aspirin complex: results of a randomized, crossover, bioequivalence study / D.J. Angiolillo, D.L. Bhatt, F. Lanza [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. - 2019. -48(4). - P. 554-562.
93. Anlamlert, W. Pomegranate Juice does not Affect the Bioavailability of Cyclosporine in Healthy Thai Volunteers / W. Anlamlert, P. Sermsappasuk // *Curr Clin Pharmacol*. – 2020. - doi: 10.2174/1574884715666200110153125.
94. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 40nd (2020). Orange Book [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/media/71474/download> (дата обращения: 08.05.2020).
95. Arnautov, V.S. Determination of cohort size for studies of bioequivalence using computer modeling / V.S. Arnautov, D.V. Reikhart, A.S. Borisov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. - 2017. – 51(7). - P. 8-12.

96. ASEAN States Pharmaceutical Product Working Group. ASEAN guideline for the conduct of bioequivalence studies. Vientiane. 2015. https://www.npra.gov.my/images/reg-info/BE/BE_Guideline_FinalMarch2015_endorsed_22PPWG.pdf (дата обращения 13.05.2020).
97. Bach, A.C. Free and total carnitine in human serum after oral ingestion of L-carnitine / A.C. Bach, H. Schirardin, M.O. Sihr [et al.] // *Diabete Metab.* - 1983. - 9 (2). - P. 121-124.
98. Bart, B.Y. Comparative Analysis of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin and Original Rosuvastatin / B.Y. Bart, E.E. Luchinkina, I.G. Gordeev [et al.] // *Kardiologiya.* - 2016. -56(6). - P. 46-49.
99. Basu, S. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Formulation Factors Influencing Bioequivalence of Metoprolol Extended-Release Products / S. Basu, H. Yang, L. Fang [et al.] // *J Clin Pharmacol.* - 2019. -59(9). - P. 1264-1265.
100. Bebia, Z. Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes / Z. Bebia, S.C. Buch, J.W. Wilson [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* - 2004. - 76(6). - P. 618-627.
101. Benet, L.Z. Batch-to-Batch and Within-Subject Variability: What Do We Know and How Do These Variabilities Affect Clinical Pharmacology and Bioequivalence? / L.Z. Benet, P. Jayachandran, K.J. Carroll [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* - 2019. -105(2). - P. 326-328.
102. Benvenga, S. Levothyroxine formulations: pharmacological and clinical implications of generic substitution / S. Benvenga, A. Carlé // *Adv Ther.* – 2019. - 36(Suppl 2). P. 59-71.
103. Beyaztas, U. Assessment of individual bioequivalence using sufficient bootstrap procedure / U. Beyaztas // *Pharm Stat.* - 2019. -18(3). - P. 388-398.
104. Bhadoriya, A. Determination of terbinafine in human plasma using UPLC-MS/MS: Application to a bioequivalence study in healthy subjects / A. Bhadoriya, PA. Shah, PS. Shrivastav [et al.] // *Biomed Chromatogr.* - 2019. -33(8). - P. e4543.
105. Bian, Y. Investigation of the bioequivalence of two lansoprazole formulations in healthy Chinese volunteers after a single oral administration / Y. Bian, M. Zhong // *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* - 2017. -45(7). - P. 1425-1430.
106. Bigos, K.L. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review / K.L. Bigos, B.G. Pollock, B.A. Stankevich [et al.] // *Gender Medicine.* - 2009. - 6(4). - P. 552-543.
107. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations (03/01/03) [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070124.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).

108. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).
109. Borbás, E. Prediction of Bioequivalence and Food Effect Using Flux- and Solubility-Based Methods / E. Borbás, S. Kádár, K. Tsinman [et al.] // Mol Pharm. - 2019. - 19(10). - P. 4121-4130.
110. Bransford, P. ICH M9 Guideline in Development on Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers: An Industrial Perspective from the IQ Consortium / P. Bransford, J. Cook, M. Gupta [et al.] // Mol Pharm. – 2020. - 17(2). – P. 361-372.
111. Brown, J.D. Real-world data approaches for early detection of potential safety and effectiveness signals for generic substitution: A metoprolol extended-release case study / J.D. Brown, C. Henriksen, V. Vozmediano [et al.] // J Clin Pharmacol. – 2019. - 59(9). – P. 1275-1284.
112. Buligan, C. Comparison of clinical effects, trough and peak levels between branded and generic formulation of Cyclosporine in stable psoriatic patients \ C. Buligan, C. Pinzani, R. Cimarosti [et al.] // G Ital Dermatol Venereol. – 2018. - doi: 10.23736/S0392-0488.18.05860-1.
113. Buś-Kwaśnik, K. Bioequivalence study of 2.5 mg film-coated bisoprolol tablets in healthy volunteers / K. Buś-Kwaśnik, P.J. Rudzki, H. Ksycińska [et al.] // Kardiologia Pol. -2017. - 75(1). - P. 48-54.
114. Cao, S.S. Pharmacokinetics and relative bioavailability of a generic amisulpride tablet in healthy Chinese volunteers / S.S. Cao, Y.X. Ma, P.F. Fang [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. - 2017. -55(10). - P. 825-831.
115. Cardot, J.-M. Implementing the Biopharmaceutics Classification System in Drug Development: Reconciling Similarities, Differences, and Shared Challenges in the EMA and US-FDA-Recommended Approaches / J.-M. Cardot, A. Garcia Arieta, P. Paixao, [et al.] // AAPS J. – 2016- 18. – P. 1039–1046.
116. Cessak, G. Therapeutic equivalence of antipsychotics and antidepressants - A systematic review / G. Cessak, K. Rokita, M. Dąbrowska [et al.] // Pharmacol Rep. - 2016. -68(2). - P. 217-23.
117. Chatsiricharoenkul, S. Bioequivalence Study of 100-mg Cilostazol Tablets in Healthy Thai Adult Volunteers / S. Chatsiricharoenkul, Y. Nanchaipruek, P. Manopinives [et al.] // Curr Ther Res Clin Exp. - 2019. -91(07). - P. 11-16.

118. Chen, J. Effects of Food and Gender on Pharmacokinetics of Rosuvastatin in a Chinese Population Based on 4 Bioequivalence Studies / J. Chen, H. Lou, B. Jiang, [et al.] // Clin Pharmacol Drug Dev. – 2020. - 9(2). – P. 235-245.
119. Chen, M. Assessing bioequivalence and drug interchangeability / M. Chen, S.C. Chow // J Biopharm Stat. -2017. -27(2). - P. 272-281.
120. Chen, M.L. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics / M.L. Chen, S.C. Lee, M.J. Ng [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. - 2000. - 68(5). - P. 510-521.
121. Chen, M.L. The Global Bioequivalence Harmonization Initiative: Summary report for EUFAPS international conference / M.L. Chen, H. Blume, G. Beuerle [et al.] // Eur J Pharm Sci. - 2018. -111(01). - P. 153-157.
122. Chen, S. Performance of the Population Bioequivalence (PBE) Statistical Test with Impactor Sized Mass Data / S. Chen, B. Morgan, H. Beresford [et al.] // AAPS PharmSciTech. - 2019. -20(7). - P. 296.
123. Cheng, Y. The Effect Of Food On The Pharmacokinetic Properties And Bioequivalence Of Two Formulations Of Levocetirizine Dihydrochloride In Healthy Chinese Volunteers / Y. Cheng, B.J. Lin, J.H. Guo [et al.] // Drug Des Devel Ther. - 2019. -13(10). - P. 3625-3634.
124. Chetty, M. Sex differences in the clearance of CYP3A4 substrates: exploring possible reasons for the substrate dependency and lack of consensus / M. Chetty, D. Mattison, A. Rostami-Hodjegan // Curr. Drug. Metab. - 2012. - 13(6). - P. 778-786.
125. Chiang, C. An approach for sample size determination of average bioequivalence based on interval estimation / C. Chiang, C.F. Hsiao // Stat Med. - 2017. -36(7). - P. 1068-1082.
126. Chitnis, S.D. Population pharmacokinetic modeling and noncompartmental analysis demonstrated bioequivalence between metformin component of metformin/vildagliptin fixed-dose combination products and metformin immediate-release tablet sourced from various countries / S.D. Chitnis, Y. Han, M. Yamaguchi [et al.] // Clin Pharmacol Drug Dev. - 2016. - 5(1). - P. 40-51.
127. Choi, S.H. Generic drug device combination products: Regulatory and scientific considerations / S.H. Choi, Y. Wang, D.S. Conti [et al.] // Int J Pharm. - 2018. -544(2). - P. 443-454.
128. Chow, S.C. On Sample Size Calculation in Bioequivalence Trials / S.C. Chow, H. Wang // Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. - 2001. - 28(2). - P. 155-169.
129. Chow, S.C. The use of 95% CI or 90% CI for drug product development - a controversial issue? / S.C. Chow, J. Zheng // J Biopharm Stat. -2019. -29(5). - P. 834-844.

130. Chung, I. A post hoc analysis of intra-subject coefficients of variation in pharmacokinetic measures to calculate optimal sample sizes for bioequivalence studies / I. Chung, J. Oh, S. Lee [et al.] // *Transl Clin Pharmacol.* - 2017. -25(4). - P. 179-182.
131. Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers. 3.1 Which statistical method for the analysis of a bioequivalence study does the Agency recommend? Annex III. London. 2019. [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/statistical-method-equivalence-studies-annex-iii_en.pdf (дата обращения 13.05.2020).
132. Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers. 3.1 Which statistical method for the analysis of a bioequivalence study does the Agency recommend? Annex I. London. 2016. [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/31-annex-i-statistical-analysis-methods-compatible-ema-bioequivalence-guideline_en.pdf (дата обращения 13.05.2020).
133. Colucci, P. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism / P. Colucci, C.S. Yue, M. Ducharme [et al.] // *Eur Endocrinol.* - 2013. - 9(1). - P. 40-47.
134. Committee for Human Medicinal Products (CHMP) questions & answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party. EMA/618604/2008 Rev. 9 [Электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf (дата обращения: 11.05.2020).
135. Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects. [Электронный ресурс] // Health Canada. URL: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-eng.pdf (дата обращения: 11.05.2020).
136. Concordet, D. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? / D. Concordet, P. Gandia, J.L. Montastruc [et al.] // *Clin Pharmacokinet.* – 2019. - 58(7). P. 827-833.
137. Concordet, D. Why Were More Than 200 Subjects Required to Demonstrate the Bioequivalence of a New Formulation of Levothyroxine with an Old One? / D. Concordet, P. Gandia, J.L. Montastruc [et al.] // *Clin Pharmacokinet.* – 2020. - 59(1). – P. 1-5.
138. Coste, J. Are the two formulas of Levothyrox bioequivalent? / J. Coste, X. Bertagna, M. Zureik [et al.] // *Rev Prat.* – 2019. - 69(8). – P. 831-837.

139. Cuesta-Gragera, A. Semi-physiologic model validation and bioequivalence trials simulation to select the best analyte for acetylsalicylic acid / A. Cuesta-Gragera, C. Navarro-Fontestad, V. Mangas-Sanjuan, [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2015. – 74. - P. 86–94.
140. Dadey, E. Bioequivalence of 2 Formulations of Sildenafil Oral Soluble Film 100 mg and Sildenafil Citrate (Viagra) 100 mg Oral Tablets in Healthy Male Volunteers / E. Dadey // *Am J Ther.* - 2017. -24(4). - P. e373-e380.
141. Dahlgren, D. Intestinal absorption-modifying excipients: A current update on preclinical in vivo evaluations / D. Dahlgren, M. Sjöblom, H. Lennernäs [et al.] // *Eur J Pharm Biopharm.* - 2019. -142(09). - P. 411-420.
142. Danguilan, R.A. Pilot Study Comparing the Efficacy, Safety, Convertibility, and Tacrolimus Trough Levels of Twice-Daily Tacrolimus (Prograf) to Once-Daily Tacrolimus (Advagraf) Among Standard-Risk Kidney Transplant Patients at the National Kidney and Transplant Institute / R.A. Danguilan, A. Lamban, G.E.P. Pamugas // *Transplant Proc.* – 2019. - 51(8). – P. 2615-2619.
143. Davanço, M.G. A randomized, single-dose, two-sequence, two-period, crossover study to assess the bioequivalence between two formulations of clonazepam tablet in healthy subjects / M.G. Davanço, J. Meulman, M.R.P. Guzmán [et al.] // *Drug Dev Ind Pharm.* - 2019. - 45(12). P. 1982-1987.
144. Davanço, M.G. In vitro - In vivo correlation in the development of oral drug formulation: A screenshot of the last two decades / M.G. Davanço, D.R. Campos, P.O. Carvalho // *Int J Pharm.* – 2020. – 580. – P. 119-210.
145. Davit, B.M. BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements / B.M. Davit, I. Kanfer, Y.C. Tsang [et al.] // *AAPS J.* - 2016. -18(3). - P. 612-8.
146. Davit, B.M. Highly Variable Drugs: Observations from Bioequivalence Data Submitted to the FDA for New Generic Drug Applications / B.M. Davit, D.P. Conner, B. Fabian-Fritsch [et al.] // *AAPS J.* - 2008. - 10(1) - P. 148–156.
147. Dawra, V.K. Bioequivalence of Ertugliflozin/Metformin Fixed-Dose Combination Tablets and Coadministration of Respective Strengths of Individual Components / V.K. Dawra, Y. Liang, H. Wei [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* - 2020. - 9(1). - P. 50-61.
148. De Gregori, S. Bioequivalence of a New Oral Levosulpiride Formulation Compared With a Standard One in Healthy Volunteers / S. De Gregori, L. Cipollina, A. De Silvestri [et al.] // *Ther Drug Monit.* - 2017. -39(2). - P. 118-123.
149. De Mora, F. Biosimilar and interchangeable: Inseparable scientific concepts? / de Mora, F., Balsa A., Cornide-Santos M., [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2019. - 85(11). – P. 2460-2463.

150. De Souza, R.M. The use of asymmetric distributions in average bioequivalence / R.M. de Souza, J.A. Achcar, E.Z. Martinez [et al.] // Stat Med. - 2016. -35(15). - P. 2525-42.
151. Del Tacca, M. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers / M. Del Tacca, G. Pasqualetti, A. Di Paolo [et al.] // Br J Clin Pharmacol. - 2009. - 68(1). - P. 34-42.
152. Deng, Y. Methods to control the empirical type I error rate in average bioequivalence tests for highly variable drugs / Y. Deng, X.H. Zhou // Stat Methods Med Res. – 2019. - doi: 10.1177/0962280219871589.
153. Denker, A.E. Bioavailability of Alendronate and Vitamin D3 in an Alendronate/Vitamin D3 Combination Tablet / A.E. Denker, N. Lazarus, A. Porras [et al.] // The Journal of Clinical Pharmacology. - 2011. - 51(10). - P. 1439-1448.
154. Desai, R.J. Differences in rates of switchbacks after switching from branded to authorized generic and branded to generic drug products: cohort study / R.J. Desai, A. Sarpatwari, S. Dejene [et al.] // BMJ. – 2018. – 361. - P. 1180.
155. Di Girolamo, G. Bioequivalence of two levothyroxine tablet formulations without and with mathematical adjustment for basal thyroxine levels in healthy Argentinian volunteers: a single-dose, randomized, open-label, crossover study / G. Di Girolamo, G.A. Keller, A.R. de Los Santos [et al.] // Clin Ther. - 2008. - 30(11). - P. 2015-23.
156. Di Girolamo, G. Parent drug and/or metabolite? Which of them is most appropriate to establish bioequivalence of two oral oxcarbazepine formulations in healthy volunteers? / G. Di Girolamo, J.A. Opezzo, D. Schere [et al.] // Expert Opin Pharmacother. - 2007. - 8(10). - P. 1415-1423.
157. Dickstein, J. Appropriateness of traditional bioequivalence metrics to infer therapeutic equivalence for follow-on long acting injectables with complex pharmacokinetic profiles / J. Dickstein, L. Endrenyi, F. Jamali, [et al.] // J Pharm Pharm Sci. – 2015. - 18(3). – P. 128–129.
158. Ding, S. Bioequivalence Study of 2 Formulations of Rivaroxaban, a Narrow-Therapeutic-Index Drug, in Healthy Chinese Subjects Under Fasting and Fed Conditions / S. Ding, L. Wang, L. Xie [et al.] // Clin Pharmacol Drug Dev. – 2020. - 9(3). – P. 346-352.
159. Ding, Y.H. Bioequivalence of Sarpogrelate in Healthy Chinese Subjects Under Fasting and Fed Conditions: A 4-Way Replicate Crossover Investigation by a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach / Y.H. Ding, B. Liu, J.F. Lou [et al.] // Clin Pharmacol Drug Dev. - 2019. -8(6). - P. 713-720.
160. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version: 20/01/2011) // OJ L 311, 28.11.2001, p. 67. [Электронный ресурс]. URL: <https://eur->

lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en (дата обращения: 11.05.2020).

161. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (08/01/97). [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/media/70936/download> (дата обращения: 11.05.2020).
162. Drozdowska, A. Exploring factors underlying the attitude of community pharmacists to generic substitution: a nationwide study from Poland / A. Drozdowska, T. Hermanowski // *Int J Clin Pharm.* – 2016. – 38(1). – P. 162-70.
163. Drug safety: most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women, 2001 [Электронный ресурс] // Women Drug safety US Government Accountability Office (GAO). URL: <https://www.gao.gov/assets/100/90642.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).
164. Du, P. Open-Label, Randomized, Single-Dose, 2-Period, 2-Sequence Crossover, Comparative Pharmacokinetic Study to Evaluate Bioequivalence of 2 Oral Formulations of Olanzapine Under Fasting and Fed Conditions / P. Du, P. Li, H. Liu [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2019. – doi: 10.1002/cpdd.743.
165. Du, P. Optimized UPLC-MS/MS method for the quantitation of olanzapine in human plasma: application to a bioequivalence study / P. Du, P. Li, R. Zhao [et al.] // *Bioanalysis.* – 2019. – 11(13). – P. 1291-1302.
166. Dumitrescu, T.P. Bioequivalence and Food Effect Assessment of 2 Fixed-Dose Combination Formulations of Dolutegravir and Lamivudine / T.P. Dumitrescu, K. Peddiraju, C. Fu [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2020. – 9(2). – P. 189-202.
167. Egyptian Guideline For Conducting Bioequivalence Studies for Marketing Authorization of Generic Products. Cairo. 2017. [Электронный ресурс] // Ministry of Health and Population, The Specialized Scientific Committee for Evaluation of Bioavailability & Bioequivalence Studies. URL: http://www.eda.mohp.gov.eg/Files/1092_Egyptian_Guideline_Conducting_Bioequivalence_Studies.pdf (дата обращения 13.05.2020).
168. Endrenyi, L. Bioequivalence for highly variable drugs: regulatory agreements, disagreements, and harmonization / L. Endrenyi, L. Tothfalusi // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2019. – 46(2). – P. 117–126.
169. Endrenyi, L. The Two Main Goals of Bioequivalence Studies / L. Endrenyi, H.H. Blume, L. Tothfalusi // *AAPS J.* – 2017. – 19. – P. 885-890.
170. Erhardt, E.M. Bayesian knowledge integration for an in vitro-in vivo correlation model / E.M. Erhardt, M. Ursino, J. Biewenga [et al.] // *Biom J.* – 2019. – 61(5). – P. 1104-1119.

171. Erhel, F. The evidence base for psychotropic drugs approved by the European Medicines Agency: a meta-assessment of all European Public Assessment Reports / F. Erhel, A. Scanff, F. Naudet // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2020. - doi: 10.1017/S2045796020000359.
172. Ericson, J.E. A Systematic Literature Review Approach to Estimate the Therapeutic Index of Selected Immunosuppressant Drugs After Renal Transplantation / J.E. Ericson, K.O. Zimmerman, D. Gonzalez [et al.] // *Ther Drug Monit.* – 2017. - 39(1). – P. 13-20.
173. Euen, B.J. Community pharmacists' understanding and perceptions of FDA therapeutic equivalence standards / B.J. Euen, H.M. Fadda // *Res Social Adm Pharm.* - 2019. - 15(1). - P. 77-83.
174. Evans, R.S. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis / R.S. Evans, J.F. Lloyd, G.J. Stoddard [et al.] // *Ann Pharmacother.* - 2005. - 39(7-8). - P. 1161-1168.
175. Ewerth, S. Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry / S. Ewerth, B. Angelin, K. Einarsson [et al.] // *Gastroenterology.* - 1985. - 88. - P. 126–133.
176. Farahani, P. Sex/Gender-Based Pharmacology and Statin Utilization Amongst Elderly Patients with Diabetes / P. Farahani, A. Johnson, M. Whitehead, [et al.] // *Clin Invest Med.* – 2015. - 38(6). - P. 371-83.
177. FARTSSIE: Free Analysis Research Tool for Sample Size Iterative Estimation [Электронный ресурс]. URL: <http://individual.utoronto.ca/ddubins/> (дата обращения: 11.05.2020).
178. Fediuk, D.J. Bioequivalence of Ertugliflozin/Sitagliptin Fixed-Dose Combination Tablets and Coadministration of Respective Strengths of Individual Components / D.J. Fediuk, K. Matschke, Y. Liang [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* - 2019. - 8(7). - P. 884-894.
179. Franc, A. The effect of amorphous and crystal sodium warfarin and its content uniformity on bioequivalence of tablets / Franc A., Muselík J., Zeman J., [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* - 2018. – 125. - P. 120-129.
180. Fuglsang, A. Reference datasets for bioequivalence trials in a two-group parallel design / A. Fuglsang, H. Schütz, D. Labes // *AAPS J.* – 2015. - 17(2). – P. 400–404.
181. Gagne, J.J. Comparative effectiveness of generic versus brand-name antiepileptic medications / Gagne, J.J., Kesselheim A.S., Choudhry N.K. [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2015. – 52. – P. 14–18.
182. Gagne, J.J. Outcomes Associated with Generic Drugs Approved Using Product-Specific Determinations of Therapeutic Equivalence / J.J. Gagne, J.M. Polinski, W. Jiang [et al.] // *Drugs.* - 2017. - 77(4). - P. 427-433.

183. Gagne, J.J. Switch-backs associated with generic drugs approved using product-specific determinations of therapeutic equivalence / J.J. Gagne, J.M. Polinski, W. Jiang [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* - 2016. -25(8). - P. 944-52.
184. García Aguirre, L. Bioequivalence Evaluation of Two Oral Formulations of Acetaminophen in Healthy Subjects: Results From a Randomized, Single-Blind, Crossover Study / L. García Aguirre, C. Bohorquez Nassar, I. Ruiz Olmedo [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* - 2019. - 8(1). - P. 9-15.
185. García-Pérez, M.Á. Bayesian Estimation with Informative Priors is Indistinguishable from Data Falsification / M.Á. García-Pérez // *Span J Psychol.* – 2019. – 22. - doi: 10.1017/sjp.2019.41.
186. Gatarić, B. An Investigation into the Factors Governing Drug Absorption and Food Effect Prediction Based on Data Mining Methodology / B. Gatarić, J. Parojčić // *AAPS J.* – 2019. - 22(1). – P. 11.
187. Georgarakis, M. Comparative bioequivalence study of two isotretinoin soft gel capsule formulations in healthy male volunteers / M. Georgarakis, F. Zougrou, S. Tzavara [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* - 2003. - 41(7). - P. 316–322.
188. Główna, F.K. Bioavailability of moclobemide from two formulation tablets in healthy humans / F.K. Główna, T.W. Hermann, D. Danielak [et al.] // *Pharmazie.* - 2019. - 74(2). - P. 97-100.
189. Godfrey, A.R. Single-dose bioequivalence of 105-mg fenofibric acid tablets versus 145-mg fenofibrate tablets under fasting and fed conditions: a report of two phase I, open-label, single-dose, randomized, crossover clinical trials / A.R. Godfrey, J. DiGiacinto, M.W. Davis // *Clinical Therapeutics.* - 2009. - 33(6). - P. 766-775.
190. Gong, L. Pharmacokinetics and bioequivalence of low-dose clopidogrel in healthy Chinese volunteers under fasted and fed conditions / L. Gong, C. Fu, L. Bi [et al.] // *Drug Metab Pharmacokinet.* - 2019. -34(5). - P. 300-307.
191. González-Rojano, E. Investigation on the Existence of Sex-By-Formulation Interaction in Bioequivalence Trials / E. González-Rojano, J. Marcotegui, D. Ochoa [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2019. - 106(5). – P. 1099-1112.
192. González-Rojano, E. Sex-by-formulation interaction in bioequivalence trials with transdermal patches / E. González-Rojano, J. Marcotegui, S. Morales-Alcelay, [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2019. - 75(6). - P. 801-808.
193. González-Sales, M. Model-Based Assessment Using Conventional Bioequivalence Limits to Ensure Safety and Efficacy of Rivaroxaban in Patients Undergoing Hip or Knee

- Replacement / M. González-Sales, L. Fang, MJ. Kim [et al.] // J Clin Pharmacol. - 2017. - 57(12). - P. 1591-1599.
194. Goodarzi, N. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ribavirin / N. Goodarzi, A. Barazesh Morgani, B. Abrahamsson, [et al.] // J Pharm Sci. – 2016. - 105(4). - P. 1362-9.
 195. Gothe, H. The impact of generic substitution on health and economic outcomes: a systematic review / H. Gothe, A.S. Kesselheim, N.K. Choudhry [et al.] // Appl. Health Econ. Health Pol. – 2015. – 13. – P. 21–33.
 196. Grande-Ortiz, M. Therapeutic equivalence evaluated by in vitro studies of multisource pharmaceutical products: case studies of amoxicillin, doxycycline and fluconazole in Lima, Peru / M. Grande-Ortiz, S. Taipei-Cadenillas, C. Villodas-Saldaña [et al.] // Rev Peru Med Exp Salud Publica. - 2019. - 36(1). - P. 74-80.
 197. Gu, Y. A UPLC-MS/MS method for quantification of perindopril and perindoprilat and applied in a bioequivalence study for their pharmacokinetic parameter measurement / Gu Y., Cai H., Guo J., [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. – 2020. - 58(2). – P. 103-111.
 198. Guidance Document: application of reference-scaled criteria for AUC in bioequivalence studies conducted for submission to PQTm. Geneva. 2018. [Электронный ресурс] // World Health Organization, Prequalification Team: medicines. URL: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/AUC_criteria_November2018.pdf (дата обращения 13.05.2020).
 199. Guidance for Industry. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070244.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).
 200. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies (revision). Geneva. 2016. [Электронный ресурс] // World Health Organization. Technical Report Series No. 996, Annex 9. URL: https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex09.pdf?ua=1 (дата обращения 13.05.2020).
 201. Guidance on bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products - general considerations. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Guidance-for-Industry-Bioavailability-and-Bioequivalence-Studies-for-Orally-Administered-Drug-Products---General-Considerations.PDF> (дата обращения: 11.05.2020).

202. Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms. [Электронный ресурс] // Japan Pharmaceutical and Food Safety Bureau. URL: [https://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/form/GL-E_120229_shohou.pdf](https://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/form/GL-E_120229_shohou.pdf) (дата обращения: 11.05.2020).
203. Guideline on the Regulation of Therapeutic Products in New Zealand. Part 6: Bioequivalence of medicines. Wellington. 2018. [Электронный ресурс] // New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/regulatory/Guideline/GRTPNZ/bioequivalence-of-medicines.pdf> (дата обращения 13.05.2020).
204. Guo, Z.H. Bioequivalence and food effect study of enteric-coated mesalazine tablets in healthy Chinese volunteers by HPLC-ESI-MS/MS / Z.H. Guo, Y. Deng, H.L. Cai [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. - 2016. - 54(6). - P. 484-94.
205. Gurer, Ç. Pooled bioequivalence study database from Turkey: characterization of adverse events and determination of split points based on Gini Index as a promising method / Ç. Gurer, A. Çakmak Pehlivanli, G. Çakmak Demircigil // Springerplus. – 2016. - 5(1). – P. 709.
206. Guzmán, N.A. Bioequivalence and Pharmacokinetic Evaluation Study of Acetaminophen vs. Acetaminophen Plus Caffeine Tablets in Healthy Mexican Volunteers / N.A. Guzmán, D.R. Molina, B.F. Núñez [et al.] // Drugs R D. - 2016. -16(4). - P. 339-345.
207. Gwaza, L. Global Harmonization of Comparator Products for Bioequivalence Studies / L. Gwaza, J. Gordon, H. Leufkens [et al.] // AAPS J. - 2017. - 19(3). - P. 603-606.
208. Halder, D. LC-MS/MS assay for quantitation of enalapril and enalaprilat in plasma for bioequivalence study in Indian subjects / D. Halder, S. Dan, M.M. Pal [et al.] // Future Sci OA. - 2017. - 3(1). - doi.org/10.4155/fsoa-2016-0071.
209. Halder, D. LC-MS/MS determination of 4-hydroxynimesulide, an active metabolite of nimesulide and application to bioequivalence study in Indian subjects / D. Halder, S. Dan, P. Sarkar [et al.] // Eur J Mass Spectrom (Chichester). - 2019. - 25(5). - P. 399-411.
210. Hammami, M.M. Generic-reference and generic-generic bioequivalence of forty-two, randomly-selected, on-market generic products of fourteen immediate-release oral drugs / M.M. Hammami, S.J.S De Padua, R. Hussein [et al.] // BMC Pharmacol Toxicol. - 2017. - 18(1). - P. 78.
211. Hammami, M.M. Large Intra-subject Variability in Caffeine Pharmacokinetics: Randomized Cross-over Study of Single Caffeine Product / MM. Hammami, SN. Alvi // Drug Res (Stuttg). - 2017. - 67(9). - P. 539-546.

212. Hansen, R.A. Comparison of Generic-to-Brand Switchback Rates Between Generic and Authorized Generic Drugs / R.A. Hansen, J. Qian, R. Berg [et al.] // *Pharmacotherapy*. - 2017. - 37(4). - P. 429-437.
213. Harada, A. Bioequivalence of a Newly Developed Dabigatran Etextilate Tablet Versus the Commercial Capsule and Impact of Rabeprazole-Induced Elevated Gastric pH on Exposure in Healthy Subjects / A. Harada, I. Ikushima, M. Haranaka [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs*. - 2019. - doi: 10.1007/s40256-019-00377-x.
214. Harahap, Y. Bioequivalence of two memantine tablet formulations in healthy Indonesian subjects / Y. Harahap, B. Prasaja, M. Sandra [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. - 2019. - 57(9). - P. 478-482.
215. Harahap, Y. Bioequivalence study of two rosuvastatin tablet formulations in healthy Indonesian subjects / Y. Harahap, B. Prasaja, F. Azmi [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. - 2016. - 54(3). - P. 212-6.
216. Haughie, S. Equivalent Systemic Exposure to Fluticasone Propionate/Salmeterol Following Single Inhaled Doses from Advair Diskus and Wixela Inhub: Results of Three Pharmacokinetic Bioequivalence Studies / S. Haughie, R. Allan, N. Wood [et al.] // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. - 2020. - 33(1). - P. 34-42.
217. He, J. An LC-MS/MS Validated Method for Quantification of Chlorzoxazone in Human Plasma and Its Application to a Bioequivalence Study / J. He, N. Li, J. Xu [et al.] // *J Chromatogr Sci*. - 2019. - 57(8). - P. 751-757.
218. Hill, C. Both formulas of Levothyrox are not bioequivalent / C. Hill, M. Schlumberger // *Rev Prat*. – 2019. - 69(6). – P. 599-601.
219. Ho, C.S., Rapid Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry Method for Serum Free and Total Carnitine / C.S. Ho, B.S. Cheng, C.W. Lam // *Clinical Chemistry*. - 2003. - 49(7). - P. 1189-1191.
220. Hofsäss, M.A. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Folic Acid / M.A. Hofsäss, J. Souza, N.M. Silva-Barcellos [et al.] // *J Pharm Sci*. – 2017. - 106(12). – P. 3421-3430.
221. Hofsäss, M.A. The Discriminatory Power of the BCS-Based Biowaiver: A Retrospective With Focus on Essential Medicines / M.A. Hofsäss, J.B Dressman // *J Pharm Sci*. – 2019. - 108(9). – P. 2824-2837.
222. Holman, A.J. Is Bioequivalence a Sufficient Measure of Equivalence? / A.J. Holman // *Leg Med*. – 2019. - 39(3). – P. 247-261.

223. Horkovics-Kovats, S. Physicochemical pharmacokinetics as an optimization tool for generic development: A case study / S. Horkovics-Kovats, I. Ulč, L. Vít [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* - 2018. - 111(01). - P. 349-357.
224. Hounnou, G. Anatomical study of the length of the human intestine / G. Hounnou, C. Destrieux, J. Desmé [et al.] // *Surg Radiol Anat.* - 2002. - 24(5). - P. 290-294.
225. Hu, C. A Two-Sequence, Four-Period, Crossover, Replicate Study to Demonstrate Bioequivalence of Warfarin Sodium Tablet in Healthy Chinese Subjects Under Fasting and Fed Conditions / C. Hu, X. Chen, Z. Zhao [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2020. - 9(4). – P. 527-536.
226. Hu, Z.Y. Sex-dependent differences in cytochrome P450 3A activity as assessed by midazolam disposition in humans: a meta-analysis / Z.Y. Hu, Y.S. Zhao // *Drug Metab Dispos.* - 2010. - 38(5). - P. 817-812.
227. Huang, J. Advantage of population pharmacokinetic method for evaluating the bioequivalence and accuracy of parameter estimation of pidotimod / J. Huang, M. Li, Y. Lv [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* - 2016. - 54(9). - P. 682-92.
228. Huang, X. Bioequivalence of two quetiapine extended release tablets in Chinese healthy volunteers under fasting and fed conditions and effects of food on pharmacokinetic profiles / X. Huang, S. Zhang, Y. Ma [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* - 2018. - 13(12). - P. 255-264.
229. Ibarra, M. Complete dataset for 2-treatment, 2-sequence, 2-period efavirenz bioequivalence study conducted with nightly dosing / M. Ibarra, L. Magallanes, M. Lorier [et al.] // *Data Brief.* – 2016. – 7. - P. 751-4.
230. Ibarra, M. Integration of in vitro biorelevant dissolution and in silico PBPK model of carvedilol to predict bioequivalence of oral drug products / M. Ibarra, C. Valiante, P. Sopeña [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2018. – 118. – P. 176–182.
231. Ibarra, M. Sex Effect on Average Bioequivalence / M. Ibarra, M. Vázquez, P. Fagiolino // *Clin Ther.* - 2017. – 39(1). - P. 23-33.
232. Ibarra, M. Sex-by-formulation interaction assessed through a bioequivalence study of efavirenz tablets / M. Ibarra, L. Magallanes, M. Lorier [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* – 2016. - 85. – P. 106-11.
233. Ibarra, M. Sex-by-formulation interaction in bioequivalence studies: the importance of formulations and experimental conditions / M. Ibarra, M. Vázquez, P. Fagiolino // *Br J Clin Pharmacol.* – 2019. - 85(4). – P. 669-671.
234. Illamola, S.M. Generic drug products in paediatrics: Where are the data? / S.M. Illamola, A.K. Birnbaum, C.M. Sherwin // *Br J Clin Pharmacol.* – 2019. - 85(9). – P. 1871-1873.

235. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070636.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).
236. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (дата обращения: 11.05.2020).
237. Ismail, Z. Bioequivalence study of propranolol tablets / Z. Ismail, M.S.A Wahab, A.R.A. Rahman // Eur J Gen Med. - 2004. - 1(4). - P. 42-47.
238. Jayachandran, P. Evaluating within-subject variability for narrow therapeutic index drugs / Jayachandran P., Okochi H., Frassetto L.A. [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2019. - 105(2). – P. 411-416.
239. Jereb, R. In vitro-In vivo Relationship and Bioequivalence Prediction for Modified-Release Capsules Based on a PBPK Absorption Model / R. Jereb, J. Opara, I. Legen [et al.] // AAPS PharmSciTech. - 2019. - 21(1). - P. 18.
240. Jiang, W. A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion / W. Jiang, F. Makhoulouf, D.J. Schuirmann [et al.] // The AAPS Journ. - 2015. - 17(4). - P. 891-901.
241. Jin, C. Evaluating bioequivalence of meloxicam tablets: is in-vitro dissolution test overdiscriminating? / C. Jin, C. Zhao, D. Shen [et al.] // J Pharm Pharmacol. - 2018. - 70(2). - P. 250-258.
242. Jin, C. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in healthy Korean male subjects / C. Jin, J.Y. Jeon, Y.J. Im [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. - 2014. - 52(1). - P. 64-72.
243. Johnson, E.L. Assessing bioequivalence of generic modified-release antiepileptic drugs / E.L. Johnson, Y.T. Chang, B. Davit [et al.] // Neurology. - 2016. -86(17). - P. 1597-604.
244. Jones, A.W. Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework / A.W. Jones // Forensic Science International. - 2010. - 200(1-3). - P. 1–20.
245. Jones, G. Update on pharmacologically-relevant vitamin D analogues / G. Jones, M. Kaufmann // Br J Clin Pharmacol. – 2019. - 85(6). – P. 1095-1102.

246. Kang, Q. Testing for bioequivalence of highly variable drugs from TR-RT crossover designs with heterogeneous residual variances / Q. Kang, C.I. Vahl // *Pharm Stat.* - 2017. - 16(5). - P. 361-377.
247. Karatza, E. Modelling gastric emptying: A pharmacokinetic model simultaneously describing distribution of losartan and its active metabolite EXP-3174 / E. Karatza, V. Karalis // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2020. - 126(3). – P. 193-202.
248. Kees, F. Neoimmun versus Neoral: a bioequivalence study in healthy volunteers and influence of a fat-rich meal on the bioavailability of Neoimmun / F. Kees, M. Bucher, F. Schweda [et al.] // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* - 2007. - 375(6). - P. 393–399.
249. Kesisoglou, F. Comparison of Deconvolution-Based and Absorption Modeling IVIVC for Extended Release Formulations of a BCS III Drug Development Candidate / F. Kesisoglou, B. Xia, N.G.B. Agrawal // *AAPS J.* – 2015. – 17. – P. 1492–1500.
250. Kesselheim, A.S. Prevalence and predictors of generic drug skepticism among physicians: results of a national survey / A.S. Kesselheim, J.J. Gagne, W. Eddings [et al.] // *JAMA Internal Medicine.* – 2016. – 176. – P. 845–847.
251. Khalid, F. Possibility of extending biopharmaceutics classification system based biowaiver to BCS class IIa drug / F. Khalid, S.M.F. Hassan, R. Noor [et al.] // *Pak J Pharm Sci.* – 2019 - 32(5). – P. 2065-2073.
252. Kieser, M. Two-stage designs for cross-over bioequivalence trials / M. Kieser, G. Rauch // *Stat Med.* – 2015. – 34. - P. 2403-2416.
253. Kim, H. Is bioequivalence established based on the reference-scaled average bioequivalence approach relevant to chronic administration of phenytoin? Perspectives based on population pharmacokinetic modeling and simulations / H. Kim, L. Fang, J. Yu [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2019. - 59(8). – P. 1061-1069.
254. Kim, S. Pharmacokinetic and Safety Profiles of a Fixed-Dose Combination of Amlodipine, Valsartan, and Atorvastatin: A 3-Period Replicate Crossover Study / S. Kim, J.W. Ko, J.R. Kim // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2020. - 9(3). – P. 386-394.
255. Kim, S.E. Compartmental approach to assess bioequivalence compared to the noncompartmental approach / S.E. Kim, R. Zheng, D. Kang [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* - 2016. - 54(6). - P. 442-9.
256. Kim, Y. Pharmacokinetic comparison of two formulations of talniflumate 370 mg tablets in healthy Korean volunteers / Y. Kim, S. Yim, B.H. Kim [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* - 2017. -55(1). - P. 102-108.
257. Kiran, S. Secondary patents: innovator and generic strategies / S. Kiran, S. Dhulap, M. Kulkarni // *Pharm Pat Anal.* – 2019. - 8(5). – P. 175-191.

258. Koonrunsesomboon, N. Informational needs for participation in bioequivalence studies: the perspectives of experienced volunteers / N. Koonrunsesomboon, S. Potikanond, M. Na Takuathung [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* - 2019. - 75(11). - P. 1575-1582.
259. Koren, G. Gender differences in drug bioequivalence: time to rethink practices / G. Koren, H. Nordeng, S. MacLeod // *Clin Pharmacol Ther.* - 2013. - 93(3). - P. 260-262.
260. Koren, G. Sex dependent pharmacokinetics and bioequivalence - time for change / G. Koren // *J Popul Ther Clin Pharmacol.* - 2013. - 20(3). - P. 358-361.
261. Krieger, C.A. Comparison of Bioavailability of Single-Dose Extended-Release Venlafaxine Capsules in Obese Patients Before and After Gastric Bypass Surgery / C.A. Krieger, J.L. Cunningham, J.M. Reid [et al.] // *Pharmacotherapy.* - 2017. - 37(11). - P. 1374-1382.
262. Krishna, R. On the Use of Group Sequential Study Designs for the Test of Bioequivalence for Complicated Products / R. Krishna, W.L. Luo, P.J. Larson [et al.] // *J Pharm Sci.* - 2017. - 106(10). - P. 3167-3170.
263. Kullak-Ublick, G.A. No major effects of vitamin D3 (1,25 dihydroxyvitamin D3) on absorption and pharmacokinetics of folic acid and fexofenadine in healthy volunteers / G.A. Kullak-Ublick, C. Gubler, K. Spanaus [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* - 2016. - 72(7). - P. 797-805.
264. Kumar, A. Method Validation for Simultaneous Quantification of Olmesartan and Hydrochlorothiazide in Human Plasma Using LC-MS/MS and Its Application Through Bioequivalence Study in Healthy Volunteers / A. Kumar, S.P. Dwivedi, T. Prasad [et al.] // *Front Pharmacol.* - 2019. - 10. - P. 810.
265. Kuribayashi, R. Comparison of Generic Drug Reviews for Marketing Authorization between Japan and Canada / R. Kuribayashi, S. Appleton // *Drugs R D.* - 2017. - 17(3). - P. 371-379.
266. Kuribayashi, R. Regulatory Considerations of Bioequivalence Studies for Oral Solid Dosage Forms in Japan / R. Kuribayashi, T. Takishita, K. Mikami [et al.] // *J Pharm Sci.* - 2016. - 105(8). - P. 2270-7.
267. Lachi-Silva, L. Population pharmacokinetics of orally administrated bromopride: Focus on the absorption process / L. Lachi-Silva, A.B. Barth, G.M.L. Santos [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* - 2020. - 142(2). - P. 105081.
268. Le Thi, T.V. Development and bioequivalence study of potassium chloride extended release tablets / T.V. Le Thi, N. Le Quan, H. Le [et al.] // *Asian J Pharm Sci.* - 2018. - 13(4). - P. 353-359.

269. Leclerc, J. Trends in Hospital Visits for Generic and Brand-Name Warfarin Users in Québec, Canada: A Population-Based Time Series Analysis / J. Leclerc, C. Blais, L. Rochette [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs*. - 2019. - 19(3). - P. 287-297.
270. Lee, H.A. Bioequivalence of two formulations of pregabalin 150-mg capsules under fasting conditions in healthy male subjects / H.A. Lee, S. Lee, S.V. Yim [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. - 2017. - 55(2). - P. 171-176.
271. Lee, H.J. Pharmacokinetic and bioequivalence study of sugar-coated and film-coated eperisone tablets in healthy subjects: A randomized, open-label, three-way, reference-replicated crossover study / H.J. Lee, E.S. Ha, Y. Lee [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. - 2019. - 57(1). - P. 55-62.
272. Lee, J. Erratum: Pharmacokinetics and bioequivalence of two different 20 mg olmesartan tablets: A randomized, single-dose, two-period crossover study in healthy Korean male volunteers / J. Lee, A. Kim, K.S. Yu [et al.] // *Transl Clin Pharmacol*. - 2016. - 24(2). - P. 111.
273. Lee, Y.L. Presentation of coefficient of variation for bioequivalence sample-size calculation / Y.L. Lee, W.Y. Mak, I. Looi [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. - 2017. - 55(7). - P. 633-638.
274. Legg, T. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Immediate-Release/Extended-Release Ibuprofen Tablets / T. Legg, E. Paluch, S. Jayawardena [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev*. - 2017. - 6(1). - P. 36-43.
275. Lenić, I. Overview of the European Medicines Agency's Experience With Biowaivers in Centralized Applications / I. Lenić, K. Blake, A. Garcia-Arieta [et al.] // *Clin Transl Sci*. - 2019. - 12(5). - P. 490-496.
276. Leuenberger, H. Impact of the digital revolution on the future of pharmaceutical formulation science / H. Leuenberger, MN. Leuenberger // *Eur J Pharm Sci*. - 2016. - 87(05). - P. 100-11.
277. Li, C. Bioequivalence and Pharmacokinetic Profiles of Agomelatine 25-mg Tablets in Healthy Chinese Subjects: A Four-Way Replicate Crossover Study Demonstrating High Intra- and Inter-Individual Variations / C. Li, J. Xu, Y. Zheng [et al.] // *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. - 2017. - 65(6). - P. 524-529.
278. Li, D. A single dose, randomized, open-label, cross-over bioequivalence study of sildenafil citrate tablets in healthy Chinese volunteers / D. Li, YL. Wang, SM. Xu [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. - 2017. - 55(2). - P. 186-193.
279. Li, J. Bioequivalence of paclitaxel protein-bound particles in patients with breast cancer: determining total and unbound paclitaxel in plasma by rapid equilibrium dialysis and liquid

- chromatography-tandem mass spectrometry / J. Li, W. Li, X. Dai [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* - 2019. - 13(05). - P. 1739-1749.
280. Li, M. Determination of quetiapine in human plasma by LC-MS/MS and its application in a bioequivalence study / M. Li, S. Zhang, A. Shi [et al.] // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* - 2017. - 1060(08). - P. 10-14.
 281. Li, M. Predictive Performance of Physiologically Based Pharmacokinetic Models for the Effect of Food on Oral Drug Absorption: Current Status / M. Li, P. Zhao, Y. Pan [et al.] // *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* – 2018. – 7. – P. 82–89.
 282. Li, W. Bioequivalence study of warfarin in healthy Chinese volunteers with a validated high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method / W. Li, F. Bu, R. Li [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* - 2018. - 7(3). - P. 256-262.
 283. Li, Z. Risk-Based Bioequivalence Recommendations for Antiepileptic Drugs / Z. Li, L. Fang, W. Jiang [et al.] // *Curr Neurol Neurosci Rep.* - 2017. - 17(11). - P. 82.
 284. Li, Z.H. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of spironolactone tablets in fasting and fed healthy Chinese male subjects / Z.H. Li, Y. Deng, H.L. Cai [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* - 2016. - 54(6). - P. 455-61.
 285. Liao, J.J.Z. Approximate confidence limit for the reference scaled bioequivalence with a parallel design / J.J.Z. Liao, Y. Li // *J Biopharm Stat.* – 2020. - 30(2). – P. 231-243.
 286. Licht, D. Is it possible to achieve bioequivalence between an oral solid immediate-release and an analogue enteric-coated formulation? / D. Licht, R. Cohen, O. Spiegelstein [et al.] // *J Pharm Pharmacol.* - 2016. - 68(10). - P. 1278-89.
 287. Lipp, H.P. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards / H.P. Lipp, U. Hostalek // *Curr Med Res Opin.* – 2019. - 35(1). – P. 147-150.
 288. Liu, D.J. Bioequivalence and Safety of Twice-Daily Sustained-Release Paracetamol (Acetaminophen) Compared With 3- and 4-Times-Daily Paracetamol: A Repeat-Dose, Crossover Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers / DJ. Liu, A. Collaku // *Clin Pharmacol Drug Dev.* - 2018. - 7(1). - P. 77-86.
 289. Liu, R. A Single Dose of Baicalin Has No Clinically Significant Effect on the Pharmacokinetics of Cyclosporine A in Healthy Chinese Volunteers / R. Liu, X. Li, J. Wei [et al.] // *Front Pharmacol.* - 2019. - 10. - P. 518.
 290. Liu, S. Bayesian Two-Stage Adaptive Design in Bioequivalence / S. Liu, J. Gao, Y. Zheng [et al.] // *Int J Biostat.* – 2019. - 16(1). P. 6.
 291. Liu, Y. Bioequivalence study of two formulations of flupirtine maleate capsules in healthy male Chinese volunteers under fasting and fed conditions / Y. Liu, H. Huo, Z. Zhao [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* - 2017. - 11(12). - P. 3441-3448.

292. Liu, Y. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two formulations of 10-mg amlodipine besylate: an open-label, single-dose, randomized, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers / Y. Liu, J. Jia, G. Liu [et al.] // *Clin Ther.* - 2009. - 31(4). - P. 777–783.
293. Loisios-Konstantinidis, I. Establishing virtual bioequivalence and clinically relevant specifications using in vitro biorelevant dissolution testing and physiologically-based population pharmacokinetic modeling. case example: Naproxen / I. Loisios-Konstantinidis, R. Cristofolletti, N. Fotaki [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* - 2020. - 143(2). - P. 105170.
294. Lou, Y. Assessing the ratio of means as a causal estimand in clinical endpoint bioequivalence studies in the presence of intercurrent events / Y. Lou, M.P. Jones, W. Sun // *Stat Med.* – 2019. - 38(27). – P. 5214-5235.
295. Lou, Y. Estimation of causal effects in clinical endpoint bioequivalence studies in the presence of intercurrent events: noncompliance and missing data / Y. Lou, MP. Jones, W. Sun [et al.] // *J Biopharm Stat.* -2019. - 29(1). - P. 151-173.
296. Luo, Z. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Formulations of Febuxostat 40-Mg and 80-Mg Tablets: A Randomized, Open-Label, 4-Way Crossover Study in Healthy Chinese Male Volunteers / Z. Luo, F. Nan, J. Miao [et al.] // *PLoS One.* - 2016. - 11(3). - P. e0150661. - doi: 10.1371/journal.pone.0150661.
297. Madan, S. Comparative Pharmacokinetic Profiles of a Novel Low-dose Micronized-isotretinoin 32 mg Formulation and Lidose-isotretinoin 40 mg in Fed and Fasted Conditions: Two Open-label, Randomized, Crossover Studies in Healthy Adult Participants / S. Madan, S. Kumar, J. Segal // *Acta Derm Venereol.* – 2020. - 100(4). - doi: 10.2340/00015555-3381.
298. Maekawa, Y. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Memantine Tablet and a New Dry Syrup Formulation in Healthy Japanese Males: Two Single-Dose Crossover Studies / Y. Maekawa, S. Hasegawa, T. Ishizuka [et al.] // *Adv Ther.* - 2019. - 36(10). - P. 2930-2940.
299. Magallanes, L. Sex and Food Influence on Intestinal Absorption of Ketoprofen Gastroresistant Formulation / L. Magallanes, M. Lorier, M. Ibarra [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2016. - 5(3). – P. 196-200.
300. Mak, W.Y. Pharmacokinetic comparison of two gabapentin formulations in healthy volunteers / W.Y. Mak, S.S. Tan, J.W. Wong [et al.] // *J Bioequiv Availab.* - 2016. - 8. - P. 55-58.
301. Mangas-Sanjuan, V. Computer simulations for bioequivalence trials: Selection of analyte in BCS class II and IV drugs with first-pass metabolism, two metabolic pathways and intestinal efflux transporter / V. Mangas-Sanjuan, C. Navarro-Fontestad, A. García-Arieta [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2018. – 117. – P. 193–203.

302. Mansour, N.O. Validated RP-HPLC method for quantification of doxazosin in human plasma: Application in a bioequivalence study / N.O. Mansour // *Ann Pharm Fr.* - 2020. - 78(1). - P. 42-48.
303. Manzoli, L. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases / L. Manzoli, M.E. Flacco, S. Boccia [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2016. – 31. – P. 351–368.
304. Markoula, S. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting / S. Markoula, D. Chatzistefanidis, S. Gatzonis [et al.] // *Seizure.* - 2017. -48(05). - P. 1-6.
305. Marzo, A. Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions / A. Marzo // *Pharmacological Research.* - 1999. - 40(4). - P. 357–368.
306. Marzo, A. Open questions on bioequivalence: the case of cholecalciferol / A. Marzo, A. Barassi, E. Porro // *Italian Journal of Medicine.* - 2013. - P. 156–159.
307. Matji, A. Effect of enantiomerism on the bioequivalence of a new ibuprofen 600-mg tablet formulation obtained by roller compaction / A. Matji, E. Vargas, L. Carvajal [et al.] // *Chirality.* - 2020. - 32(2). - P. 185-190.
308. Mattison, D.R. Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences / D.R. Mattison // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* - 2013. - 20(3). - P. 340-349.
309. Maurer, W. Controlling the type I error rate in two-stage sequential adaptive designs when testing for average bioequivalence / W. Maurer, B. Jones, Y. Chen // *Stat Med.* – 2018. – 37. – P. 1587-607.
310. Mehta, M.U. Impact of the US FDA "Biopharmaceutics Classification System" (BCS) Guidance on Global Drug Development / M.U. Mehta, R.S. Uppoor, D.P. Conner [et al.] // *Mol Pharm.* - 2017. - 14(12). - P. 4334-4338.
311. Menke, A. Absolute bioavailability of folic acid after oral administration of a folic acid tablet formulation in healthy volunteer / A. Menke, H.J. Weimann, G. Achtert [et al.] // *Arzneimittelforschung.* - 1994. - 44(9). - P. 1063-1077.
312. Mentaverri, R. Pharmacokinetics of a New Pharmaceutical Form of Vitamin D3 100,000 IU in Soft Capsule / R. Mentaverri, J.C. Souberbielle, G. Bami [et al.] // *Nutrients.* - 2019. - 11(3). - P. 703.
313. Micheal, F. Has the time come to employ population and individual bioequivalence for the evaluation of generics? / F. Micheal, M. Sayana, R. Prasad [et al.] // *Curr Drug Metab.* – 2020. – 21. P. 1.
314. Midtvedt, K. Generic drugs – not as equivalent as we think? / K. Midtvedt, I. Robertsen, A. Åsberg // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2019. - 139(18). - doi: 10.4045/tidsskr.19.0740.

315. Min, M.H. Formulation and bioequivalence studies of choline alfoscerate tablet comparing with soft gelatin capsule in healthy male volunteers / M.H. Min, J.H. Park, J.H. Hur [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* - 2019. - 13(04). - P. 1049-1058.
316. Mitra, A. Application of absorption modeling to predict bioequivalence outcome of two batches of etoricoxib tablets / A. Mitra, F. Kesisoglou, P. Dogterom // *AAPS PharmSciTech.* – 2015. – 16. – P. 76–84.
317. Mitra, A. Physiologically based absorption modeling to predict bioequivalence of controlled release and immediate release oral products / A. Mitra, B. Petek, A. Bajc [et al.] // *Eur J Pharm Biopharm.* - 2019. - 134(01). - P. 117-125.
318. Mohanty, L. Bioequivalence of two tacrolimus 1-mg formulations under fasting conditions in healthy subjects: A randomized, two-period crossover trial / L. Mohanty, S. Bhushan, B. Rüttger // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2020. - 58(3). - P. 183-193.
319. Moon, S.J. Comparative pharmacokinetic and tolerability evaluation of two simvastatin 20 mg formulations in healthy Korean male volunteers / S.J. Moon, S. Lee, K. Jang [et al.] // *Transl Clin Pharmacol.* - 2017. - 25(1). - P. 10-14.
320. Moreno, I. Effect of Truncating AUC at 12, 24 and 48 hr When Evaluating the Bioequivalence of Drugs with a Long Half-Life / I. Moreno, D. Ochoa, M. Román [et al.] // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* - 2016. - 118(1). - P. 53-7.
321. Moreno, I. Utility of Pilot Studies for Predicting Ratios and Intrasubject Variability in High-Variability Drugs / I. Moreno, D. Ochoa, M. Román [et al.] // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* - 2016. - 119(2). - P. 215-21.
322. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (Annex 7). [Электронный ресурс] // World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 992, 2015. URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex7-TRS992.pdf (дата обращения: 11.05.2020).
323. Munoz, J., Consumer's risk in the EMA and FDA regulatory approaches for bioequivalence in highly variable drugs / J. Munoz, D. Alcaide, J. Ocana // *Stat Med.* – 2016. – 35. – P. 1933–1943.
324. Murru, A. A study on the bioequivalence of lithium and valproate salivary and blood levels in the treatment of bipolar disorder / A. Murru, M. Torra, A. Callari [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* - 2017. - 27(8). - P. 744-750.
325. Nawaz, H.A. Evaluation of gender difference in pharmacokinetics of Candesartan cilexetil in the fasted state by RP-HPLC: A single dose comparative study / H.A. Nawaz, M.I. Masood, M. Abbas [et al.] // *Pak J Pharm Sci.* – 2019. - 32(3). – P. 1019-1024.

326. Ni, Y. Bioequivalence assessment of ambroxol orally-disintegrating tablet after a single oral-dose administration to healthy volunteers / Y. Ni, L. Hou, L. Chen [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* - 2016. - 54(5). - P. 399-404.
327. Nishida, C. The Bioequivalence and Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Fixed-Dose Combination Tablet Containing Rosuvastatin and Ezetimibe in Healthy Japanese Subjects / C. Nishida, Y. Matsumoto, K. Fujimoto [et al.] // *Clin Transl Sci.* - 2019. - 12(6). - P. 704-712.
328. Niwa, T. Evaluation of the pharmacokinetic parameters of standard oral antibiotics in a bioequivalence study of generic products / T. Niwa, T. Hata, M. Hayashi [et al.] // *Pharmazie.* - 2016. - 71(7). - P. 363-377.
329. Nokelainen, H. Reasons for allowing and refusing generic substitution and factors determining the choice of an interchangeable prescription medicine: a survey among pharmacy customers in Finland / H. Nokelainen, E. Lämsä, R. Ahonen [et al.] // *BMC Health Serv Res.* – 2020. - 20(1). – P. 82.
330. nQuery: Sample size and power calculation for successful clinical trials [Электронный ресурс]. URL <https://www.statsols.com/nquery>. (дата обращения: 11.05.2020).
331. Ocaña, J. Controlling type I error in the reference-scaled bioequivalence evaluation of highly variable drugs / J. Ocaña, J. Muñoz // *Pharm Stat.* – 2019. -18(5). P. 583-599.
332. Oh, M. Comparative pharmacokinetics of a fixed-dose combination vs concomitant administration of telmisartan and S-amlodipine in healthy adult volunteers / M. Oh, SE. Park, JL. Ghim [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* - 2017. - 11(12). - P. 3543-3550.
333. Oh, M. Pharmacokinetic comparison of a fixed-dose combination versus concomitant administration of amlodipine, olmesartan, and rosuvastatin in healthy adult subjects / M. Oh, JG. Shin, S. Ahn [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* - 2019. - 13(04). - P. 991-997.
334. Oh, M.J. Bioequivalence Study of a New Fixed-dose Combination Tablet Containing S-Amlodipine Nicotinate and Olmesartan Medoxomil in Healthy Korean Male Subjects / MJ. Oh, HH. Hwang, HG. Kim [et al.] // *Clin Ther.* - 2017. - 39(7). - P. 1371-1379.
335. Oishi, M. Different truncation methods of AUC between Japan and the EU for bioequivalence assessment: influence on the regulatory judgment / M. Oishi, K. Chiba, T. Fukushima // *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* - 2012. - 5(27). - P. 658-662.
336. Okour, M. A Phase I Study to Show the Relative Bioavailability and Bioequivalence of Fixed-Dose Combinations of Ambrisentan and Tadalafil in Healthy Subjects / M. Okour, A. Puri, G. Chen [et al.] // *Clin Ther.* - 2019. - 41(6). - P. 1110-1127.
337. Ölçer, A. The advantages of combination therapy on hypertension: development of immediate release perindopril-indapamide tablet and assessment of bioequivalence studies / A. Ölçer, M. Ölçer, I. İnce [et al.] // *Pharm Dev Technol.* - 2016. - 21(2). - P. 239-49.

338. Opara, J. Prediction of pharmacokinetic parameters and the assessment of their variability in bioequivalence studies by artificial neural networks / J. Opara, S. Primožic, P. Cvelbar // Pharm Res. - 1999. - 16(6). - P. 944-8.
339. Otoul, C. Relative Bioavailability and Bioequivalence of Brivaracetam 10 mg/mL Oral Solution and 50-mg Film-Coated Tablet / C. Otoul, S. Watanabe, S. McCabe [et al.] // Clin Pharmacol Drug Dev. - 2017. - 6(3). - P. 313-317.
340. Paixão, P. Evaluation of dissolution profile similarity—Comparison between the f2, the multivariate statistical distance and the f2 bootstrapping methods // P. Paixão, L.F. Gouveia, N. Silva [et al.] // Eur. J. Pharm. Biopharm. - 2017. - 112. - P. 67–74.
341. Pan, L. A Pharmacokinetic Bioequivalence Study Comparing Pirfenidone Tablet and Capsule Dosage Forms in Healthy Adult Volunteers / L. Pan, P. Belloni, H.T. Ding [et al.] // Adv Ther. - 2017. - 34(9). - P. 2071-2082.
342. Park, D.B. Pharmacokinetic and bioequivalence study comparing a candesartan cilexetil/rosuvastatin calcium fixed-dose combination with the concomitant administration of candesartan cilexetil and rosuvastatin calcium in healthy Korean subjects / D.B. Park, K. Jang, J.W. Lee [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. - 2017. - 55(3). - P. 286-294.
343. Park, J.M. Pharmacokinetics and bioequivalence of two fenofibrate choline formulations in healthy subjects under fed and fasted condition / J.M. Park, S.I. Chae, Y.S. Noh [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. - 2019. - 57(4). - P. 217-228.
344. Park, J.S. Pharmacokinetic and bioequivalence study of a fixed-dose combination of amlodipine besylate and rosuvastatin calcium compared to co-administration of separate tablets in healthy Korean subjects / J.S. Park, J.Y. Jeon., M.G. Kim // Int J Clin Pharmacol Ther. - 2019. - 57(12). - P. 612-622.
345. Park, W.S. Comparative Pharmacokinetic Analysis of Thiamine and Its Phosphorylated Metabolites Administered as Multivitamin Preparations / W.S. Park, J. Lee, T. Hong [et al.] // Clin Ther. - 2016. - 38(10). - P. 2277-2285.
346. PASS: Sample Size & Power [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncss.com/software/pass/> (дата обращения 11.05.2020).
347. Pathak, P. Bioequivalence of generic and branded amoxicillin capsules in healthy human volunteers / P. Pathak, V.A. Pandit, P.P. Dhande [et al.] // Indian J Pharmacol. - 2017. - 49(2). - P. 176-181.
348. Patrick, K.S. Absorption Differences between Immediate-Release Dexmethylphenidate and dl-Methylphenidate / K.S. Patrick, A.B. Straughn // Drug Metab Dispos. - 2016. - 44(3). - P. 418-21.

349. Patterson S.D. Bioequivalence and statistics in clinical pharmacology. 2nd ed. / Patterson S.D., Jones B // Boca Raton: CRC Press. - 2016. - 105–106 p.
350. Paumgartten, F.J.R. Nonbioequivalent prescription drug interchangeability, concerns on patient safety and drug market dynamics in Brazil / F.J.R. Paumgartten, A.C. Oliveira // Cien Saude Colet. – 2017. - 22(8). – P. 2549-2558.
351. Pejčić, Z. Adjusted indirect comparisons to assess bioequivalence between generic clopidogrel products in Serbia / Z. Pejčić, K. Vučićević, A. García-Arieta [et al.] // Br J Clin Pharmacol. - 2019. - 85(9). - P. 2059-2065.
352. Peters, S.A. Requirements to Establishing Confidence in Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Overcoming Some of the Challenges to Meeting Them / S.A Peters., H. Dolgos // Clin. Pharmacokinet. – 2019. – 58. – P. 1355–1371.
353. Phillips, K. Is There Evidence to Support Brand to Generic Interchange of the Mycophenolic Acid Products? / K. Phillips, P. Reddy, S. Gabardi [et al.] // J Pharm Pract. - 2017. - 30(1). - P. 9-16.
354. Pocock, S.J. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials / S.J. Pocock // Biometrika. - 1977. - 64(2). - P. 191-199.
355. Pop, D.I. Bioequivalence of Two Formulations of Gliclazide in a Randomized Crossover Study in Healthy Caucasian Subjects Under Fasting Conditions / D.I. Pop, M. Oroian, S. Bhardwaj [et al.] // Clin Pharmacol Drug Dev. - 2019. - 8(1). - P. 16-21.
356. Potvin, D. Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs / D. Potvin, C.E. Diliberti, W.W. Hauck [et al.] // Pharmaceutical Statistics. – 2008. - 7(4). – P. 245–62.
357. Power TOST-package: power and sample size based on two-one-sided T-test (TOST) procedure for bioequivalence studies by D. Labes [Электронный ресурс] URL: <https://www.rdocumentation.org/packages/PowerTOST/versions/1.4-9/topics/power.TOST> (дата обращения: 11.05.2020).
358. Prasaja, B. Impact of Truncated Area on Point Estimate and Intra-Subject Variability in Bioequivalence of Dutasteride with Long Half-Life / B. Prasaja, Y. Harahap, W. Lusthom [et al.] // Drug Res (Stuttg). - 2018. - 68(4). - P. 238-240.
359. Prompila, N. Pharmacokinetics and bioequivalence of a pregabalin 150-mg capsule in healthy Thai subjects / N. Prompila, W. Eiamart, Y. Jumroen [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. - 2017. - 55(10). - P. 811-817.
360. Pruckner, G.J. Hospitals and the generic versus brand-name prescription decision in the outpatient sector / G.J. Pruckner, T. Schober // Health Econ. – 2018. – 27. – P. 1264–1283.

361. Qureshi, I. A Pharmacokinetic Bioequivalence Study Comparing Sublingual Riluzole (BHV-0223) and Oral Tablet Formulation of Riluzole in Healthy Volunteers / I. Qureshi, M. Lovegren, V. Wirtz [et al.] // Clin Pharmacol Drug Dev. - 2020. - 9(4). - P. 476-485.
362. Radicioni, M. Bioequivalence study of a new sildenafil 100 mg orodispersible film compared to the conventional film-coated 100 mg tablet administered to healthy male volunteers / M. Radicioni, C. Castiglioni, A. Giori [et al.] // Drug Des Devel Ther. - 2017. - 11(04). - P. 1183-1192.
363. Rainio, R. The content of patient counseling about interchangeable medicines and generic substitution in Finnish community pharmacies - a survey of dispensers / R. Rainio, R. Ahonen, J. Timonen // BMC Health Serv Res. – 2019. - 19(1). – P. 956.
364. Ramírez Correa, G.S. Estudio comparativo, cruzado, al azar, para la determinación de la bioequivalencia entre dos formulaciones de oxcarbazepina en tabletas / G.S. Ramírez Correa, P. Restrepo Valencia, M. Pérez Guzmán [et al.] // Iatreia. - 2009. - 22(3). - P. 205-212.
365. Rasmussen, H.E. Controlling type 1 error rate for sequential, bioequivalence studies with crossover designs / H.E. Rasmussen, R. Ma, J.J. Wang [et al.] // Pharm Stat. - 2019. - 18(1). - P. 96-105.
366. Rastogi, V. A Mathematical prediction of pharmacokinetic parameters-an in-vitro approach for investigating pharmaceutical products for IVIVC / V. Rastogi, P. Yadav, N. Lal [et al.] // Future Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2018. - 4(2). - P. 175-184.
367. Rediguieri, C.F. Assessing Bioequivalence of Antiepileptic Drugs: Are the Current / C.F. Rediguieri, J.L. Zeredo // J Pharm Pharm Sci. - 2014. - 17(2). - P. 220-228.
368. Refalo, N. Changing paradigms in bioequivalence trials submitted to the EMA for evaluation - A clinical and regulatory perspective / N. Refalo, D. Chetcuti, A. Tanti [et al.] // Saudi Pharm J. - 2017. - 25(2). - P. 280-289.
369. Reigner, B. Generics in transplantation medicine: Randomized comparison of innovator and substitution products containing mycophenolate mofetil // B. Reigner, S. Grange, D. Bentley [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. – 2019. -57(10). – P. 506-519.
370. Richter, W. Bioequivalence study of two different clopidogrel bisulfate film-coated tablets / W. Richter, A. Erenmemisoglu, M.J. Van der Meer [et al.] // Arzneimittelforschung. - 2009. - 59(6). - P. 297-302.
371. Ring, A. Sample size determination in bioequivalence studies using statistical assurance / A. Ring, B. Lang, C. Kazaroho [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. - 2019. - 85(10). - P. 2369-2377.

372. Romodanovskii, D.P. Investigation Planning and Bioequivalence evaluation of Angiotensin II Receptor Antagonists / D.P. Romodanovskii, D.V. Goryachev, A.L. Khokhlov [et al.] // *Pharm Chem J.* - 2019. - 53. - P. 680-684.
373. Romodanovskii, D.P. Planing bioequivalence studies of drugs with narrow therapeutic indices / D.P. Romodanovskii, D.V. Goryachev, Y.V. Olefir [et al.] // *Pharm Chem J.* - 2017. - 50(12). - P. 814-816.
374. Rottembourg, J. The use of generics in transplantation: Towards rational and safe solutions! / J. Rottembourg, G. Rostoker // *Presse Med.* – 2018. - 47(3). – P. 199-210.
375. Rouini, M.R. Pharmacokinetics and Bioequivalence Studies of Teriflunomide in Healthy Iranian Volunteers / M.R. Rouini, M. Dibaei, E. Ghasemian [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* - 2020. - 9(3). - P. 341-345.
376. Saavedra, I. Relative bioavailability study with two oral formulations of topiramate using a validated UPLC-MS/MS method / I. Saavedra, E. Tamayo, A. Gamboa [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* - 2010. - 48(5). - P. 342-348.
377. Sahajwalla, C.G. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of L-carnitine 330-mg tablet versus 1-g chewable tablet versus enteral solution in healthy adult male volunteers / C.G. Sahajwalla, E.D. Helton, E.D. Purich [et al.] // *J Pharm Sci.* - 1995. - 84(5). - P. 627-633.
378. Saito, K.I. Investigation of Bioequivalence Between Brand-name and Generic Irinotecan Products / K.I. Saito, Y. Inoue, Y. Ikegami [et al.] // *Anticancer Res.* - 2016. - 36(11). - P. 5957-5963.
379. Saleh, S. Bioavailability, pharmacokinetics, and safety of riociguat given as an oral suspension or crushed tablet with and without food / S. Saleh, R. Frey, C. Becker [et al.] // *Pulm Circ.* - 2016. - 6(03). - P. S66-74.
380. Salunkhe, N.H. Validated RP-HPLC method for quantification of felodipine: Application in a bioequivalence study / N.H. Salunkhe, N.R. Jadhav, S.D. Bhinge [et al.] // *Ann Pharm Fr.* - 2019. - 77(1). - P. 15-27.
381. Sanjeeva, D.S. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design / D.S. Sanjeeva // *Br J Clin Pharmacol.* - 2010. - 69. - P. 238–244.
382. Schneider, F. Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: Comparison of fasted and fed state / F. Schneider, M. Grimm, M. Koziolok [et al.] // *Eur J Pharm Biopharm.* - 2016. - 108(11). - P. 214-219.
383. Schütz, H. Reference datasets for 2-treatment, 2-sequence, 2-period bioequivalence studies / H. Schütz, D. Labes, A. Fuglsang // *AAPS J.* – 2014, - 16(6). – P. 1292–1297.

384. Schütz, H. Reference Datasets for Studies in a Replicate Design Intended for Average Bioequivalence with Expanding Limits / H. Schütz, D. Labes, M. Tomashevskiy [et al.] // AAPS J. - 2020. - 22(2). - P. 44.
385. Schütz, H. ReplicateBE: Average Bioequivalence with Expanding Limits (ABEL) / H. Schütz, M. Tomashevskiy, D. Labes // 2020 [Электронный ресурс]; R package version 1.0.13. URL: <https://cran.r-project.org/package=replicateBE> (дата обращения 13.05.2020).
386. Schütz, H. Two-stage designs in bioequivalence trials / H. Schütz // European journal of clinical pharmacology. – 2015. - 71(3). – P. 271–281.
387. Segarra, I. Sex-Divergent Clinical Outcomes and Precision Medicine: An Important New Role for Institutional Review Boards and Research Ethics Committees / I. Segarra, P. Modamio, C. Fernández [et al.] // Front Pharmacol. – 2017. – 8. – P. 488.
388. Seoane-Vazquez, E. Interchangeability, Safety and Efficacy of Modified-Release Drug Formulations in the USA: The Case of Opioid and Other Nervous System Drugs / E. Seoane-Vazquez, R. Rodriguez-Monguio, R. Hansen [et al.] // Clin Drug Investig. - 2016. -3 6(4). - P. 281-92.
389. Shabbir, S. The Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Mepolizumab 100 mg Liquid Formulation Administered Subcutaneously to Healthy Participants: A Randomized Trial / S. Shabbir, I.J. Pouliquen, J.H. Bentley [et al.] // Clin Pharmacol Drug Dev. - 2020. - 9(3). - P. 375-385.
390. Shang, D. The effect of food on the pharmacokinetic properties and bioequivalence of two formulations of pitavastatin calcium in healthy Chinese male subjects / D. Shang, S. Deng, Z. Yao [et al.] // Xenobiotica. -2016. - 46(1). - P. 34-9.
391. Shen, M.Y. Bioequivalence evaluation of sparse sampling pharmacokinetics data using bootstrap resampling method / M.Y. Shen, S.G. Machado // J Biopharm Stat. – 2017. – 27. – P. 257-64.
392. Shutz, H. Sample size estimation for BE studies, bioequivalence Studies in Russia: Pharmacokinetics, Statistics and Analytics, 24 April 2014 [Электронный ресурс] URL: <https://bebac.at/lectures/Moscow2014WS2.pdf> (дата обращения 11.05.2020).
393. Shutz, H. Sample size estimation, BE Workshop, Moscow, 6 October 2016 [Электронный ресурс] URL: <https://bebac.at/lectures/Moscow2016-1.pdf> (дата обращения 11.05.2020).
394. Sikes, C. A Single-Dose, Two-Way Crossover, Open-Label Bioequivalence Study of an Amphetamine Extended-Release Oral Suspension in Healthy Adults / C. Sikes, J.G. Stark, R. McMahan [et al.] // J. Atten Disord. - 2020. - 24(3). - P. 414-419.

395. Sjögren, E. In Silico Modeling of Gastrointestinal Drug Absorption: Predictive Performance of Three Physiologically Based Absorption Models / E. Sjögren, H. Thörn, C. Tannergren // *Mol. Pharm.* – 2016. – 13. – P. 1763–1778.
396. Skovlund, E. How different can generic drugs be? / E. Skovlund // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2019. - 139(16). - doi: 10.4045/tidsskr.19.0383.
397. Soldin, O.P. Sex differences in drug disposition / O.P. Soldin, S.H. Chung, D.R. Mattison // *J Biomed Biotechnol.* - 2011. – 1. – P. 1-14.
398. Song, I.D. Quantification of Etodolac in Human Plasma for Pharmacokinetics and Bioequivalence Studies in 27 Korean Subjects / I.D. Song, J.S. Kang, H.J. Kim [et al.] // *Drug Metab Lett.* -2017. - 10(4). - P. 286-294.
399. Sornsuvit, C. Pharmacokinetics and bioequivalence studies of warfarin sodium 5 milligrams tablet in healthy Thai subjects / C. Sornsuvit, N. Niamhun, N. Luengpiansamut [et al.] // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* - 2015. - 7(3). - P. 219-222.
400. Staatz, C.E. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients / C.E. Staatz, S.E. Tett // *Clin Pharmacokinet.* – 2015. - 54(10). – P. 993-1025.
401. Stojanova, J. Main concepts on bioequivalence and biosimilarity in the Chilean legislation, and current controversies on drug interchangeability / J. Stojanova, M. Lutz, G. Lazcano [et al.] // *Medwave.* – 2020. - 20(2). – P. 7825.
402. Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs. [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/media/71107/download> (дата обращения: 11.05.2020).
403. StudySize: software for sample size calculations [Электронный ресурс] URL:<http://www.studysize.com/> (дата обращения 11.05.2020).
404. Suarez-Sharp, S. Regulatory Perspectives on Strength-Dependent Dissolution Profiles and Biowaiver Approaches for Immediate Release (IR) Oral Tablets in New Drug Applications / S. Suarez-Sharp, P.R. Delvadia, A. Dorantes [et al.] // *AAPS J.* - 2016. - 18(3). - P. 578-88.
405. Sugihara, M. Analysis of intra- and intersubject variability in oral drug absorption in human bioequivalence studies of 113 generic products / M. Sugihara, S. Tagueuchi, M. Sugita [et al.] // *Mol Pharm.* – 2015. – 12. – P. 4405–4412.
406. Tamargo, J. Low quality of some generic cardiovascular medicinal products represents a matter for growing concern / J. Tamargo, G. Rosano // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2020. - 6(3). – P. 176-187.

407. Tamargo, J. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide / J. Tamargo, J.Y. Le Heuzey, P. Mabo // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2015. - 71(5). – P. 549-67.
408. Tang, F. Implementation of a reference-scaled average bioequivalence approach for highly variable generic drug products of agomelatine in Chinese subjects / F. Tang, R. Zhou, Z. Cheng [et al.] // *Acta Pharm Sin B.* - 2016. - 6(1). - P. 71-8.
409. Tanguay, M. Pharmacokinetics and Comparative Bioavailability of a Levothyroxine Sodium Oral Solution and Soft Capsule / M. Tanguay, J. Girard, C. Scarsi [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* - 2019. - 8(4). - P. 521-528.
410. Thomas, D. Investigation of bioequivalence, safety, and tolerability of a fixed-dose combination of nifedipine GITS and candesartan compared with the corresponding loose-dose combination under fed conditions / D. Thomas, Y. Liu, H. Stein [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* - 2019. - 57(8). - P. 420-428.
411. Thudium, K. Bioavailability of everolimus administered as a single 5 mg tablet versus five 1 mg tablets: a randomized, open-label, two-way crossover study of healthy volunteers / K. Thudium, J. Gallo, E. Bouillaud [et al.] // *Clin Pharmacol.* - 2015. - 7. - P. 11-17.
412. Tian, S. A Bioequivalence Test by the Direct Comparison of Concentration-versus-Time Curves Using Local Polynomial Smoothers / S. Tian, HH. Chang, D. Orange [et al.] // *Comput Math Methods Med.* - 2016. - 2016. - doi.org/10.1155/2016/4680642.
413. Tian, Y. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study / Y. Tian, B. Reichardt, D. Dunkler [et al.] // *Sci Rep.* - 2020. - 10(1). – P. 5964.
414. Ting, T.Y. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard / T.Y. Ting, W. Jiang, R. Lionberger [et al.] // *Epilepsia.* – 2015. - 56(9). – P. 1415-24.
415. Title 21—Food and Drugs Chapter I—Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter D—Drugs for Human Use, Part 320 — Bioavailability and Bioequivalence Requirements, Subpart A—General Provisions, Sec. 320.1 Definition's [Электронный ресурс]. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.1> (дата обращения: 11.05.2020).
416. Tjandrawinata, R.R. Single dose pharmacokinetic equivalence study of two gabapentin preparations in healthy subjects / R.R. Tjandrawinata, E. Setiawati, R.S. Putri [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* - 2014. - 8. - P. 1249–1255.

417. Tothfalusi, L. Algorithms for evaluating reference scaled average bioequivalence: power, bias, and consumer risk / L. Tothfalusi, L. Endrenyi // *Stat Med.* – 2017. – 36. – P. 4378–4390.
418. Tothfalusi, L. An Exact Procedure for the Evaluation of Reference-Scaled Average Bioequivalence / Tothfalusi L., Endrenyi L. // *AAPS J.* – 2016. - 18(2). – P. 476-89.
419. Tothfalusi, L. Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence / L. Tothfalusi, L. Endrenyi, A.A. García // *Clin Pharmacokinet.* – 2009. - 48(11). – P. 725–43.
420. Tothfalusi, L. Sample Sizes for Designing Bioequivalence Studies for Highly Variable Drugs / L. Tothfalusi, L. Endrenyi // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* - 2012. - 15(1). - P. 73-84.
421. Tseng, C.M. Bioequivalence assessment of two simvastatin tablets in healthy Taiwanese volunteers. *Journal of Food and Drug Analysis* / C.M. Tseng, C.C. Huang, M.C. Ho [et al.] // *Journal of Food and Drug Analysis.* - 2007. - 15(1). - P. 15-19.
422. Van Gelder, T. What Is the Future of Generics in Transplantation? / T. van Gelder // *Transplantation.* – 2015. - 99(11). – P. 269-73.
423. Van Hecken, A. Relative Bioavailability of Enalapril Administered as Orodispersible Minitablets in Healthy Adults / A. Van Hecken, B.B. Burckhardt, F. Khalil, [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2020. - 9(2). – P. 203-213.
424. Van Lancker, G. Switchability of Gabapentin Formulations: A Randomized Trial to Assess Bioequivalence Between Neurontin and Gabasandoz on the Individual Subject Level / G. Van Lancker, L. Van Bortel, B. Delafontaine [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2019. - 106(1). - P. 195-203.
425. VanderLugt, J.T. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Branded and Generic Formulations of Dofetilide 0.5-mg Capsules After Single-Dose Administration in Healthy Subjects / J.T. VanderLugt, C. Bon, D. Knuth [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev.* - 2018. - 7(3). - P. 311-318.
426. Vargas, M. Bioequivalence study of two formulations containing isotretinoin in fed condition in Colombian healthy volunteers / M. Vargas, E. Villarraga, P. Mantilla [et al.] // *J Bioequiv Availab.* - 2018. - 5(6). - P. 288–291.
427. Vargas, M. Bioequivalence study of two formulations that contain isotretinoin 20 mg capsules in healthy Colombian volunteers / M. Vargas, E. Villarraga, M. Batista [et al.] // *J Bioequiv Availab.* - 2016. - 8(6). - P. 274-277.
428. Verbeeck, R.K. The lidose hard capsule formulation of fenofibrate is suprabioavailable compared to the nanoparticle tablet formulation under high-fat fed conditions / R.K. Verbeeck, S. De Niet, S. Lebrun [et al.] // *J Pharm Pharm Sci.* - 2015. - 18(1). - P. 61-67.

429. Vespasiano, C.F. Bioequivalence study between a fixed-dose single-pill formulation of nebivolol plus hydrochlorothiazide and separate formulations in healthy subjects using high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry / C.F. Vespasiano, T.L. Laurito, R.D. Iwamoto [et al.] // *Biomed Chromatogr.* - 2017. - 31(5). - doi: 10.1002/bmc.3884.
430. Vijay, A. Medicare Formulary Coverage of Brand-Name Drugs and Therapeutically Interchangeable Generics / A. Vijay, R. Gupta, P. Liu, [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2019. - doi: 10.1007/s11606-019-05432-6.
431. Vrbanac, H. The biorelevant simulation of gastric emptying and its impact on model drug dissolution and absorption kinetics / H. Vrbanac, J. Trontelj, S. Berglez, [et al.] // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2020. -149. – P. 113-120.
432. Vree, T.B., Lack of male-female differences in disposition and esterase hydrolysis of ramipril to ramiprilat in healthy volunteers after a single oral dose / T.B. Vree, E. Dammers, I. Ulc [et al.] // *ScientificWorldJournal.* - 2003. – 11(3). - P. 1332-1343.
433. Wagner, C.L. Bioequivalence Studies of Vitamin D Gummies and Tablets in Healthy Adults: Results of a Cross-Over Study / C.L. Wagner, J.R. Shary, P.J. Nietert [et al.] // *Nutrients.* - 2019. - 11(5). - P. 1023.
434. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System [Электронный ресурс] // United States Food and Drug Administration. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).
435. Wang, C. Pharmacokinetics and bioequivalence of generic and branded abiraterone acetate tablet: a single-dose, open-label, and replicate designed study in healthy Chinese male volunteers / C. Wang, C. Hu, D. Gao [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2019. - 83(3). - P. 509-517.
436. Wang, T. Evaluation of pharmacokinetics and safety with bioequivalence of Amlodipine in healthy Chinese volunteers: Bioequivalence Study Findings / T. Wang, Y. Wang, S. Lin [et al.] // *J Clin Lab Anal.* – 2020. – doi:10.1002/jcla.23228.
437. Weidekamm, E. Lack of bioequivalence of a generic mefloquine tablet with the standard product / E. Weidekamm, G. Rusing, H. Caplain [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* - 1998. - 54. - P. 615-619.
438. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-Ninth Report, 2015. [Электронный ресурс] // WHO World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/176954> (дата обращения: 11.05.2020).

439. Wonnemann, M. Inflation of the type I error: investigations on regulatory recommendations for bioequivalence of highly variable drugs / M. Wonnemann, C. Frömke, A. Koch // *Pharm Res.* – 2015. – 32. – P. 135–143.
440. Wright, D.H. Bioequivalence of alendronate and vitamin d3 in a combination tablet versus corresponding-dose individual tablets in healthy Taiwanese volunteers, determined using a novel plasma alendronate assay / D.H. Wright, R. Mols, K.R. Brown [et al.] // *Curr Ther Res Clin Exp.* - 2015. - 77. - P. 116-121.
441. Wu, L. Bioequivalence Study Of A Fixed-Dose Combination Tablet Containing Melitracen 10 mg And Flupentixol 0.5 mg In Healthy Chinese Volunteers Under Fasted And Fed Conditions / L. Wu, C. Xu, G. Wu [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* - 2019. - 13(09). - P. 3331-3342.
442. Xie, F. In vitro dissolution similarity factor (f_2) and in vivo bioequivalence criteria, how and when do they match? Using a BCS class II drug as a simulation example / F. Xie, S. Ji, Z. Cheng // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2015. – 66. – P. 163–172.
443. Xie, W. Quantitative liquid chromatographic and tandem mass spectrometric determination of vitamin D3 in human serum with derivatization: A comparison of in-tube LLE, 96-well plate LLE and in-tip SPME / W. Xie, C.M. Chavez-Eng, W. Fang [et al.] // *Journal of Chromatography B.* - 2011. - 879(17-18). - P. 1457-1466.
444. Xu, J. Optimal adaptive sequential designs for crossover bioequivalence studies / J. Xu, C. Audet, C.E. DiLiberti [et al.] // *Pharmaceutical Stat.* – 2016. – 15. – P. 15-27.
445. Xu, S.M. Implementation of a reference-scaled average bioequivalence approach for highly variable generic drug products of atorvastatin in Chinese subjects / S.M. Xu, J. Yan, D. Li [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2020. -58(2). – P. 112-120.
446. Yan, F. Design and inference for 3-stage bioequivalence testing with serial sampling data / F. Yan H., Zhu, J. Liu [et al.] // *Pharmaceutical Stat.* – 2018. – 17. – P. 458-76.
447. Yoon, D.Y. Comparison of Pharmacokinetics of a Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Losartan/Rosuvastatin with Concomitant Administration of Amlodipine/Losartan and Rosuvastatin in Healthy Volunteers / D.Y. Yoon, S.I. Park, J.A. Jung [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* – 2020. -14. P. 661-668.
448. Yu, L.X. FDA Bioequivalence Standards. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences / L.X. Yu, B.V. Li. - N.Y.: Springer, 2014. – 479 p.
449. Yu, Y. A comparison of the intrasubject variation in drug exposure between generic and brand-name drugs: a retrospective analysis of replicate design trials / Y. Yu, S. Teerenstra, C. Neef [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* - 2016. - 81(4). - P. 667-78.

450. Yu, Y. Interchangeability of gabapentin generic formulations in the netherlands: a comparative bioavailability study / Y. Yu, S. Teerenstra, F. Vanmolkot [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2013. - 94(4). - P. 519-524.
451. Yu, Y.P. Power Analysis and Sample Size Determination for Crossover Trials with Application to Bioequivalence Assessment of Topical Ophthalmic Drugs Using Serial Sampling Pharmacokinetic Data / Y.P. Yu, X.Y. Yan, C. Yao [et al.] // *Biomed Environ Sci*. – 2019. - 32(8). - P. 614-623.
452. Yun, M. Bioequivalence and pharmacokinetics of 70 mg alendronate sodium tablets by measuring alendronate in plasma / M. Yun, J. Woo, K. Kwon // *Arch Pharm Res*. - 2006. - 29(4). - P. 328-332.
453. Zaid, A.N. Bioequivalence assessment of two pregabalin capsules in healthy Mediterranean Arab volunteers / A.N. Zaid, N. Kittana, A. Mousa [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther*. - 2016. - 54(9). - P. 723-31.
454. Zaid, A.N. Biowaiver Eligibility of a Lower Strength Ramipril/Hydrochlorothiazide Immediate Release Tablets Using a New Validated HPLC Analytical Method / A.N. Zaid, M. Ghanem, L. Maqboul [et al.] // *Drug Res (Stuttg)*. - 2016. - 66(10). - P. 539-546.
455. Zakeri-Milani, P. Pharmacokinetic study of two macrolide antibiotic oral suspensions using an optimized bioassay procedure / P. Zakeri-Milani, S. Ghanbarzadeh, F. Lotfi poor [et al.] // *J Bioequiv Availab*. - 2010. - 2. - P. 111-115.
456. Zhang, H. Pharmacokinetic drug interactions involving 17 α -ethinylestradiol: a new look at an old drug / H. Zhang, D. Cui, B. Wang [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. - 2007. - 46(2). - P. 133-157.
457. Zhang, S. Evaluating the bioequivalence of metronidazole tablets and analyzing the effect of in vitro dissolution on in vivo absorption based on PBPK modeling / S. Zhang, M. Fang, Q. Zhang [et al.] // *Drug Dev Ind Pharm*. - 2019. - 45(10). - P. 1646-1653.
458. Zhang, X. Integrating In Vitro, Modeling, and In Vivo Approaches to Investigate Warfarin Bioequivalence / X. Zhang, H. Wen, J. Fan [et al.] // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. - 2017. - 6(8). - P. 523-531.
459. Zhang, X. Mechanistic oral absorption modeling and simulation for formulation development and bioequivalence evaluation: Report of an FDA public workshop / X. Zhang, J. Duan, F. Kesisoglou [et al.] // *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol*. – 2017. - 6. – P. 92–495.
460. Zhang, Y. Bioequivalence of generic alendronate sodium tablets (70 mg) to Fosamax® tablets (70 mg) in fasting, healthy volunteers: a randomized, open-label, three-way, reference-replicated crossover study / Y. Zhang, X. Chen, Y. Tang [et al.] // *Drug Des Devel Ther*. - 2017. - 11(07). - P. 2109-2119.

461. Zheng, J. On assessing bioequivalence and interchangeability between generics based on indirect comparisons / J. Zheng, SC. Chow, M. Yuan [et al.] // Stat Med. - 2017. - 36(19). - P. 2978-2993.
462. Zhu, H. A Proposal of Conducting Bioequivalence Trials with Gastric pH Modulators for Two Oral Formulations Demonstrating Different Dissolution Profiles at Elevated pH / H. Zhu, X. Chen, M. Ahmed [et al.] // Clin Transl Sci. - 2019. - 12(6). - P. 564-572.
463. Zhu, L. Adaptive clinical endpoint bioequivalence studies with sample size re-estimation based on a nuisance parameter / L. Zhu, W. Sun // J Biopharm Stat. - 2019. - 29(5). - P. 776-799.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 – Общие сведения по дизайну исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
аторвастатин								
1	2x2x2	20	0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.66, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72	НД	40	ВЭЖХ МС/МС	0,5	0,5
2	2x2x2	20	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 8, 12, 16, 24	7 дней	24	ВЭЖХ МС	10	НД
3	2x2x2	20	0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24	НД	18	НД	НД	НД
4	2x2x2	80	0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.66, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72	7 дней	46	ВЭЖХ МС/МС	0,1	0,2
5	2x2x2	40	0, 0.167, 0.333, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 8, 16, 24, 30, 36, 48, 60	14 дней	54	ВЭЖХ МС/МС	0,225	0,175
6	2x2x2	20	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72	7 дней	18	ВЭЖХ МС	1	НД
7	2x2x2	70	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14	7 дней	24	ВЭЖХ МС/МС	10	НД
8	2x2x2	40	0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 16, 24, 36, 48, 60, 72	14 дней	30	ВЭЖХ МС/МС	0,225	0,175
9	2x2x2	40	0, 0.167, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 48, 60	14 дней	66	ВЭЖХ МС/МС	0,225	0,177
10	2x2x2	20	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24	НД	24	ВЭЖХ МС	НД	НД
11	2x2x2	80	0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48	7 дней	77	ВЭЖХ МС/МС	0,25	НД
12	2x2x2	40	0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 24, 48	7 дней	18	ВЭЖХ МС	0,1	НД
13	2x2x2	20	0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36	7 дней	18	ВЭЖХ МС	1	НД
14	2x2x2	40	0.2, 0.4, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48	30 дней	24	ВЭЖХ МС/МС	НД	НД
15	2x2x2	80	0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 16, 24,	14 дней	42	ВЭЖХ МС/МС	0,5	НД

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
			36, 48, 60					
16	2x2x2	20	0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 24, 48	7 дней	18	ВЭЖХ МС/МС	5	НД
17	2x2x2	20	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 24, 48	7 дней	18	ВЭЖХ МС/МС	1	НД
18	2x2x2	80	0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120	14 дней	44	ВЭЖХ МС/МС	НД	НД
19	2x2x2	20	0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72	14 дней	26	ВЭЖХ МС/МС	0,1	НД
20	2x2x2	80	0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 24, 48, 80	14 дней	18	ВЭЖХ МС	0,3	НД
21	2x2x2	40	0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60	7 дней	18	ВЭЖХ МС	1	НД
22	2x2x2	20	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 48	7 дней	24	ВЭЖХ МС	0,25	НД
23	2x2x2	40	0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60	7 дней	18	ВЭЖХ МС	50	НД
24	2x2x2	80	0, 0.17, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 24, 48, 72	7 дней	18	ВЭЖХ МС	1	НД
25	2x2x2	40	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 48	7 дней	24	ВЭЖХ МС	0,25	НД
26	2x2x2	80	0, 0.25, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 24, 48, 72	7 дней	18	ВЭЖХ МС	1	НД
27	2x2x2	80	0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 24, 48	14 дней	24	ВЭЖХ МС/МС	0,2	НД
28	2x2x2	80	0, 0.167, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 24, 48, 72	7 дней	44	ВЭЖХ МС	1	1
29	2x2x2	80	0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72	14 дней	41	ВЭЖХ МС/МС	0,1	НД
30	2x2x2	40	0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60	7 дней	18	ВЭЖХ МС	0,3	НД
31	2x2x2	80	0, 0.25, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 24, 48, 72	7 дней	18	ВЭЖХ МС	1	НД
32	2x2x2	80	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72	14 дней	24	ВЭЖХ УФ	500	НД
33	2x2x2	40	0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 48, 72	7 дней	42	ВЭЖХ МС	0,5	НД
34	2x2x2	80	0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 48, 72	14 дней	28	ВЭЖХ МС/МС	1	1

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
симвастатин								
1	2x2x2	40	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24	7 дней	12	ВЭЖХ МС	0,6	НД
2	2x2x2	40	0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14	7 дней	36	ВЭЖХ МС	0,1	0,5
3	2x2x2	80	1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10	7 дней	18	ВЭЖХ УФ	НД	10
4	2x2x2	80	1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10	7 дней	18	ВЭЖХ УФ	НД	10
5	2x2x2	80	1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10	7 дней	18	ВЭЖХ УФ	НД	10
6	2x2x2	40	0, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24	24 дня	47	ВЭЖХ МС	0,15	0,15
7	2x2x2	20	0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.66, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24	14 дней	24	ВЭЖХ МС	0,2	0,2
8	2x2x2	40	0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24	7 дней	18	ВЭЖХ МС	0,2	0,1
9	2x2x2	40	0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24	7 дней	18	ВЭЖХ МС	0,2	0,1
10	2x2x2	40	0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.66, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24	24 дня	24	ВЭЖХ МС/МС	0,2	0,2
11	2x2x2	40	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36	14 дней	36	ВЭЖХ МС/МС	0,2	0,2
12	2x2x2	40	0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24	7 дней	18	ВЭЖХ МС	НД	0,05
13	2x2x2	40	0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24	7 дней	18	ВЭЖХ МС	НД	0,05
14	2x2x2	80	0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12	14 дней	31	ВЭЖХ МС	0,2	НД
15	2x2x2	40	0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24	7 дней	18	ВЭЖХ МС	НД	0,05
16	2x2x2	20	0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24	7 дней	18	ВЭЖХ УФ	0,1	0,1
17	2x2x2	80	0, 0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 24	8 дней	60	ВЭЖХ МС	0,76	0,38
18	2x2x2	40	0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 3,	10 дней	21	ВЭЖХ МС/МС	0,4	0,36

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмычки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
			3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24					
19	2х2х2	40	0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36	14 дней	63	ВЭЖХ МС/МС	0,2	НД
розувастатин								
1	2×2×2	40	1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 7; 8; 9; 12; 16; 24; 36; 48; 72; 96	14 дней	39	ВЭЖХ МС/МС	НД	
2	2×2×2	20	0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 12; 24; 36; 48; 72	14 дней	18	ВЭЖХ МС	0,2	
3	2×2×2	20	0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 12; 24; 36; 48; 73	14 дней	18	ВЭЖХ МС	0,2	
4	2×2×2	40	0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,2; 4,4; 5; 5,2; 5,4; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72	14 дней	24	ВЭЖХ МС	0,1	
5	2×2×2	40	0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 80	10 дней	24	ВЭЖХ МС	1	
6	2×2×2	20	1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72	14 дней	24	ВЭЖХ МС	2	
7	2×2×2	20	0,75; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 7; 8; 10; 14; 24; 36; 48; 72; 96	14 дней	40	ВЭЖХ МС/МС	0,5	
8	2×2×2	20	1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72	14 дней	18	ВЭЖХ МС	0,5	
9	2×2×2	40	1; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 24; 48; 72	14 дней	24	ВЭЖХ МС/МС	0,5	
10	2×2×2	20	1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 24; 48; 72	14 дней	24	ВЭЖХ МС/МС	1,5	
11	2×2×2	40	1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72	14 дней	34	ВЭЖХ МС/МС	0,1	
12	2×2×2	40	1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72	14 дней	28	ВЭЖХ МС	1,5	
13	2×2×2	20	1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72	14 дней	28	ВЭЖХ МС	1,5	
14	2×2×2	20	1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72	14 дней	28	ВЭЖХ МС/МС	0,25	
15	2×2×2	20	1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 16; 24; 36; 48; 72	14 дней	36	ВЭЖХ МС/МС	0,2	
16	2×2×2	20	1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 24; 48; 72	14 дней	28	ВЭЖХ МС/МС	1	
17	2×2×2	20	0,33; 0,67; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,33; 3,67; 4; 4,33;	7 дней	36	ВЭЖХ МС/МС	0,2	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
			4,67; 5; 5,33; 5,67; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72					
18	2×2×2	40	0; 1; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 24; 48; 72	14 дней	24	ВЭЖХ МС/МС	0,5	
ловастатин								
1	2x2x2	80	0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12	7 дней	18	ВЭЖХ УФ		10 нг/мл
2	2x2x2	40	0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 14, 20, 24, 26, 30, 34, 38, 48	14 дней	40	ВЭЖХ МС/МС	НД	НД
3	2x2x2	40	0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 6, 10, 24	7 дней	18	ВЭЖХ МС	1 нг/мл	1 нг/мл
каптоприл								
1	2x2x2	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6	7	12	ВЭЖХ УФ	10	
2	2x2x2	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 3,5; 4; 5	7	18	ВЭЖХ МС	20	
3	2x2x2	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8	7	18	ВЭЖХ МС	30	
4	2x2x2	50	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12	7	18	ВЭЖХ МС	7	
5	2x2x2	25	0; 0,15; 0,33; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8	7	12	ВЭЖХ МС	5	
6	2x2x2	50	0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8	7	18	ВЭЖХ УФ	15	
7	2x2x2	25	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 24	7	18	ВЭЖХ МС	7	
8	2x2x2	25	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 24	7	18	ВЭЖХ МС	7	
9	2x2x2	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5	7	18	ВЭЖХ МС	20	
10	2x2x2	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 3,5; 4; 5	7	18	ВЭЖХ УФ	20	
лизиноприл								
1	2x2x2	10	0; 1; 3; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 24; 30; 48	14	18	ВЭЖХ МС	1,0	
2	2x2x2	10	0; 1; 2; 4; 6; 7; 7,5; 8; 10; 12; 18; 24; 36; 48	7	18	ВЭЖХ ФЛУ	10,0	
3	2x2x2	20	0; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 14; 24; 48	14	24	РИА	2,0	
4	2x2x2	20	0; 1; 3; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 24; 30; 48	14	18	ВЭЖХ МС	1,0	
5	2x2x2	20	0; 1; 2; 3; 4; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9; 12; 16; 24; 30; 36; 48	8	34	ВЭЖХ МС/МС	1,3	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмычки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
6	2x2x2	20	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 8; 10; 12; 24; 36; 48; 72	14	24	ВЭЖХ МС	1,1	
7	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 24	7	18	ВЭЖХ МС	10,0	
8	2x2x2	20	0; 1; 2; 3; 4; 5,5; 6; 6,5; 7; 8; 10; 12; 24; 48	14	24	ВЭЖХ УФ	0,1	
9	2x2x2	10	0; 1; 3; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 24; 30; 48	14	18	ВЭЖХ МС	1,0	
10	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 24	7	18	ВЭЖХ ФЛУ	5,0,	
11	2x2x2	10	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 48; 72; 96	14	25	ВЭЖХ МС/МС	0,1	
12	2x2x2	20	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 10; 12; 24; 36; 48	7	32	ВЭЖХ МС/МС	2,0	
13	2x2x2	10	0; 2; 4; 6; 7; 8; 9; 10; 24; 30; 36; 48	14	18	ВЭЖХ МС	НД	
14	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 3; 6; 9; 12; 24; 36; 48	7	18	ВЭЖХ ФЛУ	8,0	
15	2x2x2	10	0; 1; 3; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 24; 30; 48	7	18	ВЭЖХ МС	1,0	
16	2x2x2	10	0; 2; 4; 5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 10; 12; 16; 24; 48; 72; 96; 120; 144	28	36	ВЭЖХ МС/МС	0,5	
17	2x2x2	20	0; 2; 4; 6; 7; 8; 10; 12; 24; 36; 48	7	18	ВЭЖХ МС/МС	3,0	
18	2x2x2	20	0; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36; 48; 72	21	24	ВЭЖХ МС	2,0	
19	2x2x2	10	0; 2; 4; 6; 7; 8; 9; 10; 24; 30; 36; 48	14	18	ВЭЖХ МС	1,0	
20	2x2x2	10	0; 1; 3; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 24; 36; 48	7	18	ВЭЖХ МС	1,0	
21	2x2x2	20	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48; 72	7	24	ВЭЖХ МС/МС	1,0	
22	2x2x2	20	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 8; 12; 24; 48	7	18	ВЭЖХ МС/МС	1,0	
периндоприл								
1	2x2x2	8	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24	7	18	ВЭЖХ МС	0,05	0,05
2	2x2x2	8	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24	7	18	ВЭЖХ МС	0,05	0,05
3	2x2x2	4	0; 0,33; 0,67; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5;	21	42	ВЭЖХ МС/МС	НД	НД

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмычки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
			6; 8; 12; 24; 36; 48; 60; 72; 96; 120; 144					
4	2x2x2	4	0; 0,167; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48; 72; 96; 120	28	36	ВЭЖХ МС/МС	2,139	0,549
5	2x2x2	8	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24	7	18	ВЭЖХ МС	0,05	0,05
6	2x2x2	8	0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 8; 12; 24; 48; 72	12	22	ВЭЖХ МС	0,4	0,3
7	2x2x2	8	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24	7	18	ВЭЖХ МС	НД	0,05
8	2x2x2	8	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24	7	18	ВЭЖХ МС	НД	0,05
9	2x2x2	8	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 9; 12; 16; 24; 36; 48; 72	31	34	ВЭЖХ МС/МС	0,183	0,183
10	2x2x2	8	0; 0,167; 0,33; 0,5; 0,667; 0,833; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 168; 216	НД	31	ВЭЖХ МС/МС	1	0,2
11	2x2x2	8	0; 0,167; 0,33; 0,5; 0,667; 0,833; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48; 72	15	28	ВЭЖХ МС/МС	0,5	0,1
12	2x2x2	4	0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,67; 0,83; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6	28	28	ВЭЖХ МС/МС	0,5	0,5
13	2x2x2	8	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24	7	18	ВЭЖХ МС	НД	0,5
14	2x2x2	8	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24	7	18	ВЭЖХ МС	3	3
15	2x2x2	8	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24	7	18	ВЭЖХ МС	НД	3
16	2x2x2	8 и 10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48; 72	28	24	ВЭЖХ МС/МС	НД	0,4
17	2x2x2	10	0; 0,25; 0,75; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72	21	40	ВЭЖХ МС	1	1,1

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмычки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
18	2x2x2	8	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48	14	24	ВЭЖХ МС	1	1
19	2x2x2	8 и 10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 10; 12; 18; 24; 48; 72	7	24	ВЭЖХ МС	НД	0,4
рампиприл								
1	2x2x2	2,5	0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 32; 48; 72; 96	21	36	ВЭЖХ МС	0,2	0,2
2	2x2x2	2,5	0; 0,167; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 7; 11; 16; 24; 36; 48; 72; 96; 120	28	35	ВЭЖХ МС	0,2	0,2
3	2x2x2	10	0; 0,167; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 7; 11; 16; 24; 36; 48; 72; 96; 120	28	36	ВЭЖХ МС	0,2	0,2
4	2x2x2	5	0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 24; 36; 48	14	18	ВЭЖХ МС	0,25	НД
5	2x2x2	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 12; 24	21	18	ВЭЖХ МС	НД	НД
6	2x2x2	5	0; 0,167; 0,33; 0,5; 0,67; 0,83; 1; 1,33; 1,67; 2; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72; 96; 120; 144; 192; 240	21	49	ВЭЖХ МС/МС	0,196	0,5
7	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48; 60	14	18	ВЭЖХ МС	1,5	1,5
8	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	14	18	ВЭЖХ МС	0,5	1,5
9	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	28	18	ВЭЖХ МС	0,5	1,5
10	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	28	18	ВЭЖХ МС	0,5	1,5
11	2x2x2	10	0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,67; 0,83; 1; 1,17; 1,33; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8	21	28	ВЭЖХ МС/МС	2	НД
12	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	28	18	ВЭЖХ МС	0,5	1,5
13	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	28	26	ВЭЖХ МС	1	0,5
14	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	28	24	ВЭЖХ МС/МС	0,1	0,1
фозиноприл								

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
1	2x2x2	20	НД	14	31	ВЭЖХ МС/МС		2
2	2x2x2	20	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,33; 3,67; 4; 4,5; 5; 6; 9; 12; 16; 24; 36; 48	7	38	ВЭЖХ МС/МС		5
3	2x2x2	20	0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 36; 48; 72; 96	7	18	ВЭЖХ УФ		5
4	2x2x2	40	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 30; 36; 48; 72	7	24	ВЭЖХ УФ		14,2
5	2x2x2	20	0; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24	14	18	ВЭЖХ МС		2
6	2x2x2	20	НД	7	24	ВЭЖХ МС/МС		5,02
7	2x2x2	20	0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 8; 12; 24; 36	7	18	ВЭЖХ МС		20
8	2x2x2	20	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72	14	18	ВЭЖХ МС		10
9	2x2x2	20	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 8; 12; 24; 36; 48	7	40	ВЭЖХ МС/МС		2
эналаприл								
1	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24	7	18	РИА	НД	4
2	2x2x2	10	0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 15; 24	7	18	ВЭЖХ-УФ	НД	10
3	2x2x2	10	0; 1; 2; 3; 4; 6; 10; 12; 24	7	18	ИФА	НД	0,1
4	2x2x2	20	0; 2; 3; 4; 10; 24; 32; 48	4	18	ВЭЖХ-МС	НД	2
5	2x2x2	10	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 24; 30	14	18	ВЭЖХ-МС	0,5	0,5
6	2x2x2	20	0; 0,5; 1; 2; 4; 6; 10; 12; 24	НД	18	ИФА	НД	0,03
7	2x2x2	10	0; 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 7; 10; 24; 30	7	18	ИФА	НД	НД
8	2x2x2	20	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,33; 3,67; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 48	21	28	ВЭЖХ-МС	5	5
9	2x2x2	20	0; 0,17; 0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 24	7	18	ВЭЖХ-МС	1	1
10	2x2x2	20	0; 0,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48	7	24	ВЭЖХ-МС	5	5
валсартан								
1	2x2x2	80	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48	14	18	ВЭЖХ МС	100	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
2	2x2x2	80	0; 0,5; 1; 1.5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48	14	70	НД	НД	
3	2x2x2	160	0; 0,5; 1; 1.5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48	7	39	ВЭЖХ ФЛУ	НД	
4	2x2x2	160	0; 0,5; 0,75; 1; 1.5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 20; 24; 30; 36; 48	9	56	ВЭЖХ МС	НД	
5	2x2x2	320	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1.5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48	12	53	ВЭЖХ МС/МС	50	
6	2x2x2	160	0; 0,5; 0,75; 1; 1.5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36	7	38	ВЭЖХ МС/МС	99,7	
7	2x2x2	160	0; 0,5; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 14; 24; 34; 48	7	44	ВЭЖХ МС/МС	100	
8	2x2x2	320	0; 0,5; 1; 1.5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 14; 24; 36; 48	7	36	ВЭЖХ МС	50	
9	2x2x2	80	0; 0,5; 1; 1.5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36; 48	7	40	ВЭЖХ УФ	50	
10	2x2x2	80	0; 0,5; 1; 1.5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36; 48	7	40	ВЭЖХ УФ	50	
11	2x2x2	80	0; 0,5; 1; 2; 2,5; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 36	7	18	ВЭЖХ МС	10	
12	2x2x2	320	0; 0,5; 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48	7	24	ВЭЖХ МС	50	
13	2x2x2	160	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24	14	40	ВЭЖХ МС/МС	5	
14	2x2x2	160	0; 0,33; 0,67; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,33; 3,67; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 48	7	28	ВЭЖХ МС	50	
15	2x2x2	320	0; 0,33; 0,67; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,33; 3,67; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 48	7	34	ВЭЖХ МС	50	
16	2x2x2	160	0; 0,5; 1; 1.5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 32	7	34	ВЭЖХ МС/МС	50	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмычки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
17	2x2x2	160	0; 0,5; 1; 1,33; 1,66; 2; 2,33; 2,66; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36	7	44	ВЭЖХ МС/МС	50	
18	2x2x2	160	0; 0,5; 1; 1,33; 1,66; 2; 2,33; 2,66; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48	7	45	ВЭЖХ МС/МС	20	
ирбесартан								
1	2x2x2	300	0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72	7	27	ВЭЖХ МС/МС	20	
2	2x2x2	300	0,5; 0,45; 1; 1,15; 1,30; 1,45; 2; 2,15; 2,30; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96	7	32	ВЭЖХ ФЛУ	20	
3	2x2x2	300	0,5; 1; 1,5; 2; 4; 8; 16; 28; 42	7	18	ВЭЖХ МС	50	
4	2x2x2	300	0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96	10	22	ВЭЖХ МС	5	
5	2x2x2	300	0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 5; 8; 12; 24; 48	7	24	ВЭЖХ МС/МС	50	
кандесартан								
1	2x2x2	8	0; 0,75; 1,5; 2,25; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 8; 10; 14; 24; 36; 48	7	40	ВЭЖХ МС/МС	1	
2	2x2x2	8	0; 1; 1,5; 2; 2,5; 2,75; 3; 3,25; 3,5; 3,75; 4; 4,25; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48	7	35	ВЭЖХ МС/МС	0,5	
3	2x2x2	8	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48	7	18	ВЭЖХ МС	НД	
4	2x2x2	32	0; 1,5; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,33; 3,67; 4; 4,33; 4,67; 5; 5,5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48	7	30	ВЭЖХ МС	1,5	
5	2x2x2	32	0; 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48	7	24	ВЭЖХ МС	3	
6	2x2x2	32	0; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36	14	18	ВЭЖХ МС/МС	2	
7	2x2x2	32	0; 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48	7	24	ВЭЖХ МС	3	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
8	2x2x2	32	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 9; 12; 24; 36	7	24	ВЭЖХ МС/МС	5	
9	2x2x2	16	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24	7	18	ВЭЖХ МС/МС	5	
10	2x2x2	32	0; 1,5; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,33; 3,67; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 7; 8; 10; 12; 24; 36; 48	7	37	ВЭЖХ МС	3	
лозартан								
1	2x2x2	25	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 24	7	24	ВЭЖХ УФ	25	НД
2	2x2x2	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24	7	24	ВЭЖХ УФ	25	НД
3	2x2x2	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 48	7	40	ВЭЖХ УФ	10	10
4	2x2x2	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 30; 36	7	18	ВЭЖХ МС/МС	2	2
5	2x2x2	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48	7	18	ВЭЖХ УФ	2	2
6	2x2x2	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12	7	24	ВЭЖХ МС	5	НД
7	2x2x2	50	НД	7	26	ВЭЖХ ФЛУ	5	5
8	2x2x2	100	НД	7	44	ВЭЖХ ФЛУ	5	5
9	2x2x2	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 30; 36	7	72	ВЭЖХ МС/МС	5	5
10	2x2x2	50	0; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36	7	30	ВЭЖХ МС	10	10
11	2x2x2	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36	7	18	ВЭЖХ МС/МС	2	2
12	2x2x2	50	НД	8	56	ВЭЖХ МС	НД	НД
13	2x2x2	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 8; 12; 15; 24; 30; 36	7	36	ВЭЖХ МС	1,2	1,2

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
14	2x2x2	100	0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36	7	24	ВЭЖХ МС	5	5
15	2x2x2	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24; 30; 36; 48	14	48	НД	НД	НД
16	2x2x2	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24	7	24	ВЭЖХ МС	25	НД
17	2x2x2	12,5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24	7	18	ВЭЖХ МС	5	НД
18	2x2x2	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24	7	24	ВЭЖХ МС	50	50
19	2x2x2	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 3,5; 4; 6; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36	7	24	ВЭЖХ МС	15	1
20	2x2x2	100	0; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24	7	18	ВЭЖХ МС	1	10
21	2x2x2	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24	7	24	ВЭЖХ МС/МС	1	10
22	2x2x2	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 36	14	24	ВЭЖХ МС	5	15
23	2x2x2	150	0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36	7	54	ВЭЖХ МС/МС	2	НД
24	2x2x2	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36	7	18	ВЭЖХ МС/МС	5	НД
25	2x2x2	100	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 24	7	24	ВЭЖХ МС	3,5	6
26	2x2x2	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 36	14	24	ВЭЖХ МС/МС	4,68	5
27	2x2x2	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 24; 36	7	24	ВЭЖХ МС	10	10
олмесартан								
1	2x2x2	20	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48	14	24	ВЭЖХ УФ	25	
2	2x2x2	40	0; 0,33; 0,67; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 36	7	20	ВЭЖХ МС/МС	2	
телмисартан								
1	2x2x2	80	0; 0,25; 0,5; 0,67; 0,83; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,33; 2,67;	10	85	ВЭЖХ МС/МС	0,5	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмычки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
			3; 3,33; 3,67; 4; 4,33; 4,67; 5; 5,5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48; 72					
2	2x2x2	80	0; 0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 24; 36; 48; 72; 84	14	36	ВЭЖХ МС	10	
3	2x2x2	80	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72	14	40	ВЭЖХ ФЛУ	5	
4	2x2x2	80	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72; 96	14	59	ВЭЖХ МС/МС	3	
5	2x2x2	80	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48	7	60	ВЭЖХ МС	2,5	
6	2x2x2	80	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 5; 8; 12; 24; 36; 48; 72	7	50	ВЭЖХ МС/МС	2	
7	2x2x2	80	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96	10	40	ВЭЖХ МС/МС	10	
вальпроевая кислота								
1	2x2x2	500	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 30; 36; 48; 60	14	15	ГХ ПИД	1	
2	2x2x2	500 Пролонг.	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 24; 30; 36; 48; 60	14	24	ГХ ПИД	1	
3	2x2x2	600 Отсроч.	0; 1; 1,5; 2; 3; 6; 9; 24; 48; 58	7	24	ВЭЖХ УФ	700	
4	2x2x2	300 Пролонг.	0; 1; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9; 10; 12; 14; 16; 18; 21; 24; 36; 48; 72; 84	16	16	ГХ МС	0,469	
5	2x2x2	500 Пролонг.	0; 1; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9; 10; 12; 15; 24; 36; 48; 72; 84	7	18	ГХ МС	0,469	
6	2x2x2	500 Пролонг.	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 24; 36; 48; 72	7	24	ВЭЖХ МС/МС	500	
7	2x2x2	500	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 24; 36; 48; 72	7	24	ВЭЖХ МС/МС	1000	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
		Пролонг.						
8	2x2x2	500 Пролонг.	0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 12; 24; 48; 72	7	20	ВЭЖХ МС	500	
9	2x2x2	500 Пролонг.	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 16; 18; 20; 24; 48; 72	7	24	ВЭЖХ МС	300	
варфарин								
1	2x2x4	5	0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48; 72; 96; 120; 144; 168 ч	14	26	ВЭЖХ МС/МС	5	
карбамазепин								
1	2x2x2	200	0; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120	10	12	ВЭЖХ УФ	0,02	0,02
2	2x2x2	400 Пролонг.	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 15; 18; 24; 32; 48; 72; 96; 120; 144	14	18	ВЭЖХ УФ	0,1	0,05
левотироксин							ТЗ	Т4
1	2x2x2	100	0; 1; 2; 4; 6; 10; 16; 24; 48; 72; 96; 120; 144	35	24	НД	<1,02	<0,61
2	2x2x2	300	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48	35	18	ИФА	0,5 нмоль/л	25 нмоль/л
такролимус								
1	2x2x2	5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48; 72	14	33	ВЭЖХ МС/МС	0,50	
2	2x2x2	0,5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	26	43	НД	НД	
3	2x2x2	5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	27	42	НД	НД	
4	2x2x2	0,5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 2,75; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 12; 16; 24; 30; 36; 48; 72	20	36	ВЭЖХ МС/МС	0,04	
5	2x2x2	5	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16;	14	24	ВЭЖХ МС	0,10	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
			24; 48; 72; 96; 120					
6	2x2x2	5	0; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 192	21	59	ВЭЖХ МС/МС	0,26	
7	2x2x2	5	0; 0,5; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 2,5; 2,75; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 12; 16; 24; 30; 36; 48; 72	20	36	ВЭЖХ МС/МС	0,25	
8	2x2x2	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	14	24	ВЭЖХ МС/МС	0,50	
9	2x2x2	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96	14	24	ВЭЖХ МС/МС	5,00	
10	2x2x2	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 168; 192	20	38	ВЭЖХ МС/МС	0,30	
11	2x2x2	5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 6; 9; 12; 24; 48; 72; 120; 168	21	38	ВЭЖХ МС/МС	1,00	
12	2x2x2	5	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	22	24	ВЭЖХ МС/МС	0,50	
13	2x2x2	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 10; 12; 16; 24; 36; 48; 72	17	31	ВЭЖХ МС/МС	0,50	
14	2x2x2	1	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 144; 192	21	32	ВЭЖХ МС/МС	0,03	
15	2x2x2	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 168	14	38	ВЭЖХ МС/МС	1,00	
16	2x2x2	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 144; 192	21	32	ВЭЖХ МС	2,00	
17	2x2x2	1	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 168; 192	20	48	ВЭЖХ МС/МС	0,10	
циклоспорин								
1	2x2x2	100	0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24	10	12	ВЭЖХ МС	НД	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
2	2x2x2	200	0; 0,333; 0,667; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36	14	32	ВЭЖХ МС	5,01	
3	2x2x2	200	0; 0,333; 0,667; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48	14	34	ВЭЖХ МС	5,05	
4	2x2x2	200	0; 0,15; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 20; 24; 28; 32; 36; 48	7	12	РИА	20	
эверолимус								
1	2x2x2	10	0,00; 0,33; 0,67; 1,00; 1,33; 1,67; 2,00; 2,50; 3,00; 4,00; 5,00; 6,00; 8,00; 12,00; 24,00; 36,00; 48,00; 72,00	14	27	ВЭЖХ МС	1	
колекальциферол								
1	2x2x2	5000 МЕ (125 мкг)	-24; -10; -2; 0; 3; 6; 8; 9; 11; 12; 13; 4; 15; 16; 18; 20; 24; 30; 36; 48; 72 ч	14	24	ВЭЖХ МС/МС	0,5	
левокарнитин								
1	2x2x2	900	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 36; 48; 60	7	18	ВЭЖХ МС	2,5	
2	2x2x2	2500	-1,5; -1; 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 30; 36; 48	14	36	ВЭЖХ МС/МС	0,5	
3	2x2x2	900	-2; -1,5; -1; 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 36; 48	7	18	ВЭЖХ МС	0,5	
мелатонин								
1	2x2x2	6	0; 0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12	7	24	ВЭЖХ МС	1	
2	2x2x2	6	-2; -1,33; -0,66; 0; 0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 3; 3,5; 6; 8; 10; 12	7	24	ВЭЖХ МС	0,01	
3	2x2x2	6	0; 0,17; 0,33; 0,67; 1; 1,5; 2; 3; 4	3	18	ВЭЖХ МС	0,001	
4	2x2x2	6	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 6;	7	28	ВЭЖХ МС	0,01	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмычки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
			8; 10; 12					
5	2x2x2	6	-1,5; -1; 0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 3; 3,5; 4; 5; 6; 12	7	28	ВЭЖХ МС/МС	0,15	
6	2x2x2	6	-2; -1; 0; 0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 3; 3,5; 4; 6; 8	7	28	ВЭЖХ МС/МС	0,1	
7	2x2x2	6	-21; -19; -16,5; -14; -11,5; -8,5; 0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1,0; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12	14	40	ВЭЖХ МС/МС	0,05	
урсодезоксихолиевая кислота								
1	2x2x2	500	0; 1; 2; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 7; 8; 10; 12; 24	7	24	ВЭЖХ МС/МС	120	
2	2x2x2	250	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12	7	18	ВЭЖХ МС	0,25 мкг/мл	
3	2x2x2	600	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 6; 12	18 часов	18	ГХ ДИП	0,2 мкмоль/л	
4	2x2x2	250	-12; 0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48	14	24	ВЭЖХ МС	0,1 мкг/мл	
5	2x2x2	500	0; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 190; 240	14	24	ВЭЖХ МС	0,05 мкг/мл	
6	2x2x2	250	0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24	14	18	ВЭЖХ МС	0,01 мкг/мл	
7	2x2x2	500	-1,5; -1; 0; 0,33; 0,66; 1; 1,33; 1,66; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12	7	24	ВЭЖХ МС	50	
8	2x2x2	500	-12; 0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	14	24	ВЭЖХ МС	100	
9	2x2x2	1000	-24; -20; -18; -16; 0; 0,67; 1; 2; 3; 4; 6; 7; 8; 10; 12; 24; 36; 48	14	23	ВЭЖХ УФ	0,71 мкмоль/л	
10	2x2x2	250	0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48	14	18	ГХ МС	30	
11	2x2x2	500	-12; 0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	14	24	ВЭЖХ МС	100	
12	2x2x2	500	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 8; 10; 12; 24	14	24	ВЭЖХ МС	20	
13	2x2x2	500	-1,5; -1; 0; 0,333; 0,667; 1; 1,333; 1,667; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 24	14	30	ВЭЖХ МС	100	

№	Дизайн	Доза, мг	Временные точки	Период отмывки	Количество субъектов	Аналитический метод	НПКО*	НПКО*, метаболита
14	2x2x3	500	-24; -12; 0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	14	36	ВЭЖХ МС/МС	50	
15	2x2x3	500	-24; -12; 0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72	14	36	ВЭЖХ МС/МС	50	
фолиевая кислота								
1	2x2x2	1	0; 0,16; 0,25; 0,32; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 24	7	20	ВЭЖХ МС	10	

Примечание: 2x2x2 – простой перекрестный дизайн в двух периодах и двух последовательностях приема двух препаратов; 2x2x3 - перекрестный дизайн в трех периодах и двух последовательностях приема двух препаратов; ВЭЖХ МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрической детекцией; ВЭЖХ МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрической детекцией; ВЭЖХ УФ - высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовой детекцией; ГХ МС - газовая хроматография с масс-спектрометрической детекцией; ГХ ДИП – газовая хроматография с ионно-плазменной детекцией; ИФА – иммуноферментный анализ; РИА – радиоиммунный анализ; НПКО – нижний предел количественного определения; * - если не указано иное – размерность в нг/мл; НД – нет данных (не приведены в отчете).

Приложение 2 – Препарат-специфичные руководства к изучению биоэквивалентности воспроизведённых препаратов

Аторвастатин: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10, 20, 40, 80 мг.

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности аторвастатина рекомендуется использовать препарат Липримар®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Рекомендуемое количество субъектов для исследования биоэквивалентности аторвастатина в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, должно быть не менее 52 при CV_{intra} более 35%. Для уменьшения необходимого количества субъектов следует использовать повторный дизайн исследований и масштабирование границ биоэквивалентности. При применении полного повторного дизайна и подхода с масштабированием границ биоэквивалентности, при описанных выше условиях, размер выборки составит 20 субъектов. В исследования биоэквивалентности следует включать субъектов обоего пола, по возможности в равном соотношении, т.к. препарат планируется к применению у пациентов обоего пола. Рекомендуется оценить наличие или отсутствие гендерных различий в фармакокинетике, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

3. Длительность забора образцов крови должна быть не менее 72 ч (во многих исследованиях в точке 72 ч сохранялись концентрации аторвастатина превышающие НПКО), рекомендованный период отмывки – 7 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч, и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} (1-2 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 ч.

5. Определять в плазме крови следует аторвастатин и его активный метаболит 2-ОН-аторвастатин. Рекомендуется в качестве аналитического метода использовать ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, 0,1–1 нг/мл.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата, при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Рекомендуется проведение исследования биоэквивалентности для максимально заявленной дозировки препарата, например, 40 или 80 мг. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» исследуемого препарата.

7. Оценка проводится по исходному соединению. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, чтобы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%. Возможно использовать повторный дизайн исследования с расширением границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max} , т.к. аторвастатин можно отнести к препаратам с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью.

Вальпроевая кислота: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 300, 500 мг; гранулы с пролонгированным высвобождением 100, 250, 500, 750, 1000 мг; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 300 мг; сироп 57,64 мг/мл.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности вальпроевой кислоты, в зависимости от ЛФ и дозировки следует использовать препараты Депакин®, Депакин® Хроно, Депакин® Хроносфера, Депакин® Энтерик, которые являются референтными согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Количество субъектов для исследования биоэквивалентности вальпроевой кислоты (границы признания биоэквивалентности 90,00-111,11%) в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, при $CV_{intra} \approx 13\%$ должно быть не менее 74. При применении репликативного дизайна и подхода RSABE при описанных выше условиях размер выборки составит 14 субъектов. В исследованиях следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении, т.к. для вальпроевой кислоты показаны гендерные различия в фармакокинетике, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

3. С учетом периода полувыведения вальпроевой кислоты до 17 часов можно рекомендовать длительность забора образцов крови 72 ч, достаточный период отмывки – 7 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч, и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} вальпроевой кислоты (2-10 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0; 1; 2; 3; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9; 10; 12; 15; 24; 36; 48; 72; ч.

5. Рекомендуется использовать аналитический метод на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, 0,5-1 нг/мл.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности препаратов вальпроевой кислоты в ЛФ с модифицированным высвобождением необходимо осуществлять в соответствии с проектом «Руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению

биоэквивалентности ЛП с модифицированным высвобождением» ЕАЭС. По умолчанию требуется изучение основной (максимальной) дозировки - натошак, с пищей и при многократном приеме; дополнительных дозировок - в состоянии натошак (согласно инструкции референтных препаратов прием пищи не влияет на фармакокинетику). При условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения в сравнении с «биосерией» препарата, дополнительных исследований *in vivo* не потребуется. В случае ЛФ немедленного высвобождения возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

7. Оценка биоэквивалентности. В исследовании со стандартным дизайном рекомендуется, что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} ($AUC_{0-\infty}$) исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 90,00-111,11%. Т.к. препараты вальпроевой кислоты могут быть отнесены к препаратам с узким терапевтическим диапазоном. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметров C_{max} и AUC согласно подходу RSABE.

Варфарин: таблетки 2,5 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности варфарина, следует использовать препарат Варфарин Никомед, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Количество субъектов для исследования биоэквивалентности варфарина (границы признания биоэквивалентности 90,00-111,11%) в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, при $CV_{intra} \approx 14\%$ должно быть не менее 84. При применении репликативного дизайна и подхода RSABE при описанных выше условиях размер выборки составит 22 субъектов. В исследования биоэквивалентности следует включать субъектов обоего пола, по возможности в равном соотношении, т.к. препарат планируется к применению у пациентов обоего пола. Рекомендуется оценить наличие или отсутствие гендерных различий в фармакокинетики, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

3. С учетом периода полувыведения варфарина 20-60 часов (после однократного приема) можно рекомендовать длительность забора образцов крови 72 ч, период отмывки между периодами должен быть не менее 14 суток, с учетом длительного периода полувыведения варфарина. Возможен более длительный период отмывки для исключения возможных преддозовых концентраций варфарина до приема препаратов.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч или более (при оценке AUC_{0-t} и/или $AUC_{0-\infty}$). Согласно нашему анализу T_{max} варфарина у референтного и исследуемого препарата был в диапазоне 0,6-1,3 ч. Таким образом, в области достижения T_{max} следует проводить более частый отбор крови. Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48; 72 ч.

5. Рекомендуются использовать адекватный аналитический метод, например, ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, 5 нг/мл.

6. В случае регистрации нескольких дозировок исследуемого препарата возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности качественного состава вспомогательных веществ, технологии, места производства и пропорциональности составов вспомогательных веществ между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

7. Оценка биоэквивалентности. Препараты варфарина могут быть отнесены к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, поэтому в исследовании биоэквивалентности со стандартным дизайном рекомендуется, чтобы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-72} (AUC_{0-t} и/или $AUC_{0-\infty}$) исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 90,00-111,11%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметров C_{max} и AUC_{0-72} согласно подходу RSABE.

Примечание: с учетом того, что препараты варфарина могут оказать серьезные нежелательные реакции в терапевтических дозах, рекомендуется включить в критерии включения/невключения следующие ограничения:

- МНО менее 1,2 по результатам скрининга;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, кроветворной, иммунной систем, психические заболевания;

- острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжелыми ранами (включая операционные);
- планируемое выполнение пункции костного мозга.

Карбамазепин: таблетки 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 200 мг, 400 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности карбамазепина, в зависимости от ЛФ и дозировки следует использовать препараты Тегретол®, Тегретол® ЦР, которые являются референтными согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Количество субъектов для исследования биоэквивалентности карбамазепина (границы признания биоэквивалентности 90,00-111,11%) в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, при $CV_{intra} \approx 17\%$ должно быть не менее 122. При применении репликативного дизайна и подхода RSABE при описанных выше условиях размер выборки составит 18 субъектов. В исследования биоэквивалентности следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении, т.к. препарат планируется к применению у пациентов обоего пола. Рекомендуется оценить наличие или отсутствие гендерных различий в фармакокинетике, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

3. С учетом периода полувыведения карбамазепина до 36 часов (после однократного приема) можно рекомендовать длительность забора образцов крови 72 ч для ЛФ немедленного высвобождения и 144 ч для ЛФ с пролонгированным высвобождением, достаточный период отмывки – 10 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч или 144 ч в зависимости от ЛФ (см. п. 3.), и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} . Согласно инструкции референтного препарата T_{max} - 12 ч для ЛФ с немедленным высвобождением и 24 ч для ЛФ с пролонгированным высвобождением. Анализ исследований биоэквивалентности карбамазепина продемонстрировал средние значения T_{max} 6 и 9 ч для ЛФ немедленного высвобождения; 31 и 29 ч - для ЛФ пролонгированного высвобождения. Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0; 1; 2; 3; 4; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 9,5; 10; 10,5; 11; 11,5; 12; 12,5; 13; 13,5; 16; 24; 36; 48; 72 ч для ЛФ с немедленным высвобождением. Для ЛФ с пролонгированным высвобождением - 0; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 18; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 48; 72; 96; 120; 144 ч.

5. Рекомендуется использовать аналитический метод на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, 50-100 нг/мл.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности препаратов карбамазепина в ЛФ с модифицированным высвобождением необходимо осуществлять в соответствии с проектом «Руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности ЛП с модифицированным высвобождением» ЕАЭС. По умолчанию требуется изучение основной (максимальной) дозировки - натошак, с пищей и при многократном приеме; дополнительных дозировок - в состоянии натошак (согласно инструкции референтных препаратов прием пищи не влияет на фармакокинетику). При условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения в сравнении с «биосерией» препарата, дополнительных исследований *in vivo* не потребуется. В случае ЛФ немедленного высвобождения возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

7. Оценка биоэквивалентности. Препараты карбамазепина могут быть отнесены к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, поэтому в исследовании биоэквивалентности со стандартным дизайном рекомендуется, чтобы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} ($AUC_{0-\infty}$) исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 90,00-111,11%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметров C_{max} и AUC согласно подходу RSABE.

Колекальциферол: капли для приема внутрь, таблетки, капсулы.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности колекальциферола рекомендуется использовать зарегистрированный в России препарат колекальциферола в аналогичной лекарственной форме и максимально близкий по составу вспомогательных веществ, т.к. согласно Государственному реестру лекарственных средств для препаратов колекальциферола референтный препарат не установлен.

2. Согласно анализу исследований биоэквивалентности колекальциферола средневзвешенная внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} находилась на уровне 20% и AUC

на уровне 20-30%. Соответственно, количество субъектов для исследования биоэквивалентности со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, должно быть примерно 20-40. В исследования рекомендуется включать субъектов обоего пола в равном соотношении, для оценки возможных гендерных различий в фармакокинетике исследуемого и референтного препаратов.

3. Период полувыведения колекальциферола длительный и составляет от 18 часов до нескольких дней. Таким образом, можно предположить, что приемлемая длительность забора образцов крови для определения колекальциферола составляет 72 часа. С учетом приведенных данных – период отмывки должен быть не менее 14 дней.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа колекальциферола следует учитывать наличие эндогенной концентрации. По данным анализа и данным литературы, эндогенные концентрации фолиевой кислоты составляли 1-1,5 нг/мл и не претерпевали существенных суточных колебаний. Поэтому целесообразно определять среднюю эндогенную концентрацию перед каждым периодом дозирования. Можно рекомендовать определение эндогенного уровня за 24, 16, 8 ч и непосредственно перед приемом исследуемых препаратов (точка «0»). Среднюю эндогенную концентрацию следует вычитать из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов. Если после коррекции возникает отрицательное значение концентрации в плазме, его следует установить равным 0 до расчета скорректированной AUC_{0-72} . Для описания кривой «концентрация время» в районе восходящей части кривой и времени достижения C_{max} 9-14 часов после приема исследуемых препаратов можно рекомендовать следующие временные точки: 1; 2; 4; 6; 8; 9; 10; 10,5; 11; 11,5; 12; 12,5; 13; 13,5; 14 ч; для описания нисходящей части кривой – 15; 16; 18; 20; 24; 36; 48; 72 ч. Таким образом, можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови:

- определение эндогенной концентрации: - 24, -16, -8; 0 ч.
- определение концентрации после приема исследуемых препаратов - 1; 2; 4; 6; 8; 9; 10; 10,5; 11; 11,5; 12; 12,5; 13; 13,5; 14; 15; 16; 18; 20; 24; 36; 48; 72 ч.

5. Для определения колекальциферола рекомендуется использовать максимально чувствительный метод определения, например, аналитические методы на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. По данным исследований, после приема 70-140 мкг колекальциферола наблюдались максимальные концентрации на уровне 4-13 нг/мл [306, 440, 443]. Поэтому аналитический метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, не менее 0,2 нг/мл (5% от 4 нг/мл) в исследовании дозировки 70 мкг, или 0,65 нг/мл - в исследовании дозировки 140 мкг.

6. Выбор дозы для исследований БЭ: следует выбрать дозу достаточную для адекватного количественного определения с учетом используемого аналитического метода. В случае

регистрации нескольких дозировок возможно изучение только одной дозировки исследуемого препарата, при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения (для таблеток, капсул) в сравнении с «биосерией» препарата. В случае невозможности проведения сравнительных исследований *in vitro* для дополнительных дозировок, следует запланировать исследования по типу крайних вариантов, или для каждой дозировки.

7. Оценка биоэквивалентности. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-24} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%. В случае выявления у субъектов значений концентраций, превышающих 5% от C_{max} в точке «0» после коррекции данных на эндогенный уровень, необходимо исключать такие данные из статистического анализа.

Примечание: с учетом наличия эндогенных концентраций рекомендуется предусмотреть следующие ограничения:

- перед исследованием (не менее чем за 10 дней) и во время его проведения субъектам следует избегать длительного воздействия прямых солнечных лучей, носить одежду, которая покрывает шею, туловище, руки и ноги, не использовать никакие прочие источники ультрафиолетового света (в т.ч. солярий, УФ-терапию), избегать приема любых веществ, в т.ч. пищи и напитков, содержащих витамин D, избегать применение препаратов витамина D и биологических добавок, содержащих витамин D, за месяц до исследования.
- пища должна быть строго стандартизована на всем протяжении исследования.
- не следует включать в исследование субъектов с гиперкальциемией и гиперкальциурией.

Левокарнитин: - раствор для приема внутрь 200 мг/мл, 300 мг/мл; гранулы шипучие для приготовления раствора для приема внутрь 1000 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности левокарнитина рекомендуется использовать препараты Элькар® в соответствующей лекарственной форме и дозировке, которые являются референтными согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Согласно анализу среднего взвешенного значения CV_{intra} 3 исследований биоэквивалентности наиболее вариабельного параметра C_{max} было получено значение около 19%. Соответственно, рекомендуемое количество субъектов для исследования

биоэквивалентности левокарнитина в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, должно быть не менее 20. В исследовании рекомендуется включать субъектов обоего пола в равном соотношении, для оценки возможных гендерных различий в фармакокинетике исследуемого и референтного препаратов. По данным литературы и результатам исследования, для левокарнитина наблюдаются гендерные фармакокинетические различия [219].

3. Период полувыведения левокарнитина составляет – 15-17 часов. После внутривенного введения 76% введённой дозы выводилось за 24 часа. По данным анализа, за 48 часов концентрации левокарнитина возвращались к эндогенному уровню. Таким образом, можно предположить, что приемлемая длительность забора образцов крови для определения левокарнитина составляет 48 часов и AUC_{0-48} будет $> 80\% AUC_{0-\infty}$. С учетом указанного периода полувыведения левокарнитина – период отмывки должен быть не более 7 дней. При должном обосновании период отмывки может быть сокращен.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа левокарнитина следует учитывать наличие эндогенной концентрации. По данным литературы, эндогенные концентрации левокарнитина составляют 40-50 мкмоль/л и не претерпевает существенных суточных колебаний. Поэтому целесообразно определять среднюю эндогенную концентрацию перед каждым периодом дозирования. Для подтверждения отсутствия суточных колебаний и стабильности эндогенного уровня можно рекомендовать определение эндогенного уровня за 24, 18, 12, 8 ч и непосредственно перед приемом исследуемых препаратов. При должном обосновании период определения эндогенной концентрации левокарнитина может сокращен. Среднюю эндогенную концентрацию следует вычитать из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов. Если после коррекции возникает отрицательное значение концентрации в плазме, его следует установить равным 0 до расчета скорректированной AUC . Для описания кривой «концентрация время» в районе времени достижения C_{max} левокарнитина 3-5 ч после приема исследуемых препаратов можно рекомендовать следующие временные точки: 0,5; 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6 ч; для описания нисходящей части кривой - 8; 10; 12; 24; 30; 36; 48 ч. Таким образом, можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови:

- определение эндогенной концентрации: - 24, -18, -12, -8 ч.
- определение концентрации левокарнитина после приема исследуемых препаратов - 0,5; 1; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 8; 10; 12; 24; 30; 36; 48 ч.

5. Для определения левокарнитина рекомендуется использовать максимально чувствительный метод определения, например, аналитические методы на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. Например,

по данным исследований БЭ рассмотренных в ФГБУ «НЦЭСМП», НПКО должен быть менее 0,3-0,95 мкг/мл с учетом средних C_{max} 6-19 мкг/мл. По данным зарубежной инструкции на препараты левокарнитина, максимальная концентрация после приема 2 г составляет 80 мкмоль/л, НПКО соответственно должен быть на уровне менее 4 мкмоль/л (5% от 80 мкмоль/л).

6. Выбор дозы для исследований биоэквивалентности: следует выбрать дозу для изучения в исследовании биоэквивалентности достаточную для адекватного количественного определения с учетом используемого аналитического метода. Не рекомендуется превышать дозу 2000 мг.

7. Оценка биоэквивалентности. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-48} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%.

Примечание: с учетом наличия эндогенных концентраций рекомендуется предусмотреть следующие ограничения:

- перед исследованием и во время его проведения рекомендуется соблюдать ограничение в потреблении всех видов мяса и молока (высокое содержание карнитина).
- пища должна быть строго стандартизована на всем протяжении исследования.

Левотироксин: таблетки 25, 50, 75, 100, 125, 150 мкг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности левотироксина, в зависимости от ЛФ и дозировки следует использовать препарат Эутирокс®, который является референтными согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Количество субъектов для исследования биоэквивалентности левотироксина (границы признания биоэквивалентности 90,00-111,11%) в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, при $CV_{intra} \approx 17\%$ должно быть не менее 122. При применении репликативного дизайна и подхода RSABE при описанных выше условиях размер выборки составит 18 субъектов. В исследования биоэквивалентности следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении, т.к. препарат планируется к применению у пациентов обоего пола. Рекомендуется оценить наличие или отсутствие гендерных различий в фармакокинетике, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

3. С учетом периода полувыведения левотироксина до 6-7 дней можно рекомендовать длительность забора образцов крови 72 ч с учетом ЛФ немедленного высвобождения.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч, и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени

достижения C_{max} . Согласно инструкции референтного препарата t_{max} – 5-6 ч. Анализ исследований биоэквивалентности левотироксина продемонстрировал средние значения t_{max} T3 и T4 в диапазоне 2-4 ч. Необходимо также учитывать наличие эндогенного уровня. Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: -0,5; -0,25; 0; 1; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48; 72. Период отмывки должен составлять не менее 35 дней.

5. Рекомендуется использовать аналитический метод на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. Применимо использовать и другие методики анализа. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, не более 5% от C_{max} .

6. Возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

7. Оценка биоэквивалентности. Препараты левотироксина могут быть отнесены к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, поэтому в исследовании биоэквивалентности со стандартным дизайном рекомендуется, чтобы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} ($AUC_{0-\infty}$) исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 90,00-111,11%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметров C_{max} и AUC согласно подходу RSABE.

Ловастатин: таблетки 10, 20, 40 мг.

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности ловастатина рекомендуется использовать препарат Медостатин®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Рекомендуемое количество добровольцев для исследования биоэквивалентности ловастатина в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, должно быть более 40 при CV_{intra} 30%-38%. Для уменьшения необходимого количества субъектов следует использовать репликативный дизайн исследований и масштабирование границ биоэквивалентности. В исследования следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении.

3. Длительность забора образцов крови должна быть не менее 24 ч (в некоторых исследованиях в точке 24 часа сохранялись концентрации ловастатина превышающие НПКО), рекомендованный период отмывки – 7 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует

учитывать общую длительность 24 ч, и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} (2-4 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 14, 20, 24 ч.

5. Определять в плазме крови ловастатин и его метаболит рекомендуется аналитическим методом на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, 1 нг/мл.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата, при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Рекомендуется проведение исследования для максимально заявленной дозировки препарата, например, 20 или 40 мг.

7. Оценка проводится по исходному соединению. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%. Возможно использовать репликативный дизайн исследования с расширением границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max} , т.к. ловастатин можно отнести к препаратам с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью.

Лозартан: таблетки 12.5, 25, 50, 100 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности лозартана рекомендуется использовать препарат Козаар®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Рекомендуемое количество субъектов для исследования биоэквивалентности лозартана в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, должно быть не менее 46 при $CV_{intra} \approx 33\%$. Для уменьшения необходимого количества субъектов следует использовать репликативный дизайн исследований и масштабирование границ биоэквивалентности. Например, в исследование с полным повторным дизайном достаточно будет включения 18 субъектов (предполагаемая точечная оценка 0,95, ошибка I рода 5%, ошибка II рода 20%, $CV_{intra} \approx 33\%$). В исследования следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении, т.к. для лозартана показаны гендерные различия в фармакокинетике исходного соединения, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

3. С учетом $t_{1/2}$ лозартана и его активного метаболита длительность забора образцов крови

должна быть не менее 36 ч, рекомендованный период отмывки – 7 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 36 ч, и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} лозартана и его активного метаболита (1 и 3-4 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0, 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 30; 36 ч.

5. Определять в плазме крови необходимо и лозартан и его метаболит EXP-3174. Рекомендуются использовать аналитический метод на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, 1-5 нг/мл для исходного соединения, и 2-10 нг/мл для активного метаболита.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата. Стоит отметить, что для препаратов лозартана наблюдается неполное растворение в средах с низкими значениями pH.

7. Оценка биоэквивалентности проводится по исходному соединению. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, чтобы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max} , согласно правилам описанным в Национальном стандарте ГОСТ Р 57679–2017 «Исследования биоэквивалентности ЛП» и Правилам проведения исследований биоэквивалентности ЛП в рамках Евразийского экономического союза [10, 35].

Мелатонин: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,3 мг, 1,5 мг, 3 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности мелатонина рекомендуется использовать препараты Мелаксен® или Мелаксен® Баланс, в соответствующей лекарственной форме, которые являются референтными согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Согласно анализу, среднее взвешенное значение CV_{intra} 7 исследований биоэквивалентности наиболее параметров C_{max} и AUC_{0-t} составило около 33%. Соответственно,

рекомендуемое количество субъектов для исследования биоэквивалентности мелатонина в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, должно быть не менее 46. С целью решения проблемы возможной высокой внутрииндивидуальной вариабельности, можно рекомендовать проведение исследования с повторным дизайном и возможностью масштабирования границ биоэквивалентности исходя из оценки вариабельности референтного препарата. Так при $CV_{intra} \approx 33\%$ достаточно будет включения 18 субъектов (предполагаемая точечная оценка 0,95, ошибка I рода 5%, ошибка II рода 20%). В исследования рекомендуется включать субъектов обоего пола в равном соотношении, для оценки возможных гендерных различий в фармакокинетике исследуемого и референтного препаратов.

3. Мелатонин обладает коротким периодом полувыведения – 30-60 минут. Достаточная длительность забора образцов крови для определения мелатонина с учетом данных о периоде полувыведения составляет 6 часов. Однако в ряде проанализированных исследований концентрации мелатонина обнаруживались в течение 12 часов. Для лучшей характеристики нисходящего участка кривой «концентрация-время» можно рекомендовать длительность забора крови в течение 12 часов. С учетом короткого периода полувыведения мелатонина – период отмывки должен быть не более 7 дней. При должном обосновании период отмывки может быть сокращен.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа мелатонина следует учитывать наличие эндогенной концентрации. Мелатонин обладает циркадным ритмом, который зависит от освещенности, концентрация мелатонина в организме незначительна днем (1–3 пг/мл) и начинает возрастать только за два часа до времени отхода ко сну (если нет яркого света), при выключенном свете она увеличивается (до 100–300 пг/мл). Исследование должно проводиться в светлое время суток, освещенность помещения, в котором находятся добровольцы, должна быть одинаковой на всем протяжении отбора проб крови. Поэтому целесообразно определять эндогенную концентрацию в течение того времени, которое будет определено для изучения концентраций мелатонина после приема препаратов. Т.е. если запланирован анализ концентраций в течение 12 часов в 16 точках, то эндогенную концентрацию следует определять в аналогичных временных точках до приема исследуемых препаратов. Например, в точках - 0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 3; 3,5; 4; 5; 6; 12 ч за день до приема исследуемых препаратов, или, по крайней мере, за 12; 6; 3; 1,5 ч и перед приемом ЛП. Для описания кривой «концентрация-время» в районе времени достижения C_{max} мелатонина 50 минут (0,78 ч) после приема исследуемых препаратов можно рекомендовать следующие временные точки: 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75 ч, для описания нисходящей части кривой - 2; 2,25; 3; 3,5; 4; 5; 6; 12 ч. Таким образом, можно рекомендовать следующий график отбора

образцов крови:

- определение эндогенной концентрации – за 12; 6; 3; 1,5 ч и перед приемом ЛП.
- определение концентрации мелатонина после приема исследуемых препаратов - 0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,25; 3; 3,5; 4; 5; 6; 12 ч.

5. Для определения мелатонина рекомендуется использовать максимально чувствительный метод определения, например, аналитические методы на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или tandemной масс-спектрометрической детекцией. По данным зарубежной инструкции на препараты мелатонина, максимальная концентрация после приема 3 мг составляет 3400 пг/мл (3,4 нг/мл). Поэтому аналитический метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например в диапазоне 0,001 – 0,15 нг/мл.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

7. Оценка биоэквивалентности. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, чтобы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-12} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max} , согласно правилам описанным в Национальном стандарте ГОСТ Р 57679–2017 «Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» и Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [10, 35].

Примечание: с учетом наличия эндогенных концентраций рекомендуется предусмотреть следующие ограничения:

- перед исследованием и во время его проведения необходимо учитывать содержание в пище триптофана, так как последний является предшественником мелатонина.
- рекомендуется соблюдать диету с невысоким содержанием триптофана (не принимать или ограничить прием продуктов, богатых триптофаном, таких как сыр, творог, грибы, овес, бананы, финики, арахис, кунжут, кедровый орех, молоко, йогурт).
- исследование должно проводиться в светлое время суток, освещенность помещения, в котором находятся добровольцы, должна быть одинаковой на всем протяжении отбора проб крови.

Розувастатин: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5, 10, 20, 40 мг.

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности розувастатина рекомендуется использовать препарат Крестор®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Рекомендуемое количество добровольцев для исследования биоэквивалентности розувастатина в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, должно быть около 40 при CV_{intra} 30%. В исследования следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении.

3. Длительность забора образцов крови должна быть не менее 72 ч, рекомендованный период отмывки – 14 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч, и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} (2,5–5,5 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0,75; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 7; 8; 10; 12; 24; 36; 48; 72 ч.

5. Определять в плазме крови розувастатин рекомендуется аналитическим методом на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или tandemной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например 0,2–0,5 нг/мл.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата, при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Рекомендуется проведение исследования для максимально заявленной дозировки препарата, например 20 или 40 мг.

7. Оценка биоэквивалентности. В исследовании со стандартным дизайном необходимо что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00–125,00%.

Симвастатин: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10, 20, 40 мг.

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности симвастатина рекомендуется использовать препарат Зокор®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Рекомендуемое количество добровольцев для исследования биоэквивалентности симвастатина в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, должно быть около 40 при CV_{intra} 30%. В исследования следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении.

3. Длительность забора образцов крови должна быть не менее 24 ч, рекомендованный

период отмывки – 7 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 24 ч, и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} (1,3–2,4 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24ч.

5. Определять в плазме крови симвастатин и его метаболит рекомендуется аналитическим методом на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, 0,1–0,5 нг/мл.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата, при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Рекомендуется проведение исследования для максимально заявленной дозировки препарата, например, 20 или 40 мг.

7. Оценка биоэквивалентности. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00–125,00%. Возможно использовать репликативный дизайн исследования с расширением границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max} , т.к. симвастатин можно отнести к препаратам с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью.

Такролимус: капсулы 0.5, 1, 5 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности такролимуса, в зависимости от ЛФ и дозировки следует использовать препараты Програф®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Количество субъектов для исследования биоэквивалентности такролимуса (в границах 80,00–125,00%) в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, при $CV_{intra} \approx 26\%$ (C_{max}) должно быть не менее 30. Для параметра AUC ($CV_{intra} \approx 26\%$) границы БЭ должны быть сужены до 90,00–111,11%, в связи с этим при предполагаемой точечной оценке 1,00, ошибке I рода 5%, ошибке II рода 20% размер выборки должен составлять 104 субъектов. Изменение предполагаемой точечной оценки приведет к многократному увеличению размера выборки. В случае репликативного дизайна и подхода RSABE к оценке биоэквивалентности, размер выборки, при описанных выше условиях, составит 14–18 субъектов. Таким образом, подход RSABE для препаратов такролимуса является

предпочтительным. В исследования следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении.

3. С учетом периода полувыведения такролимуса до 43 часов у здоровых добровольцев можно рекомендовать длительность забора образцов крови усеченную до 72 ч (однако стоит иметь ввиду, что в ряде исследований по истечении 72 часов остаются концентрации такролимуса превышающие НПКО), достаточный период отмывки – 14 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч, и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} такролимуса (0,5-4 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36; 48; 72 ч.

5. Рекомендуются использовать аналитический метод на основе ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО - менее 1 нг/мл.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

7. Оценка биоэквивалентности. Препараты такролимуса относятся к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, поэтому в исследованиях биоэквивалентности со стандартным дизайном рекомендуется, что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00, для AUC_{0-t} ($AUC_{0-\infty}$) - в диапазоне 90,00-111,11%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметров C_{max} и AUC согласно подходу RSABE. Что позволит значительно снизить размер выборки в исследовании и сравнить внутрииндивидуальную вариабельность обоих препаратов.

Телмисартан: таблетки 40, 80 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности телмисартана рекомендуется использовать препарат Микардис®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Планировать размер выборки в исследование следует с учетом повторного дизайна

исследования и возможностью масштабирования границ для параметра C_{max} . При расчете следует ориентироваться на верхнюю границу доверительного интервала усредненных значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности около 45%. Например, в исследование с полным повторным дизайном достаточно будет включения 20 субъектов (предполагаемая точечная оценка 0,95, ошибка I рода 5%, ошибка II рода 20%, $CV_{intra} \approx 45\%$). В исследованиях следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении, т.к. для телмисартана показаны гендерные различия в фармакокинетике, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

3. Длительность забора образцов крови должна быть не менее 72 ч, рекомендованный период отмывки – 7 суток. Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови - 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 ч.

4. Определять в плазме крови телмисартан рекомендуется аналитическим методом ВЭЖХ МС/МС. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, 0,5–3 нг/мл.

5. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата, при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Рекомендуется проведение исследования для максимально заявленной дозировки препарата 80 мг. При этом в протоколе следует учесть возможность развития ортостатических реакций на фоне снижения артериального давления. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

6. Оценку результатов исследования следует проводить с учетом повторного дизайна исследования и масштабированием границ биоэквивалентности для параметра C_{max} , согласно вышеуказанным руководствам [10, 35]. Границей признания биоэквивалентности для параметра AUC_{0-t} должна оставаться 80,00-125,00%, как и отношение геометрических средних для обоих параметров.

**Урсодезоксихолиевая кислота: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг;
капсулы 250 мг; суспензия для приема внутрь 250 мг/5 мл.**

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) рекомендуется использовать препарат Урсофальк®, в соответствующей лекарственной форме, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Согласно анализу 13 исследований биоэквивалентности CV_{intra} наиболее вариабельного

параметра C_{max} составило более 30%. С целью решения проблемы возможной высокой внутрииндивидуальной вариабельности, можно рекомендовать проведение исследования с повторным дизайном и возможностью масштабирования границ биоэквивалентности исходя из оценки вариабельности референтного препарата. Так при $CV_{intra} \approx 30-40\%$ достаточно будет включения 18-20 субъектов (предполагаемая точечная оценка 0,95, ошибка I рода 5%, ошибка II рода 20%). В исследования рекомендуется включать субъектов обоего пола в равном соотношении, для оценки возможных гендерных различий в фармакокинетике исследуемого и референтного препаратов.

3. УДХК обладает длительным периодом полувыведения – 3,5-5,8 дней. По данным литературы, уровень УДХК возвращается к эндогенному к 12-20 ч. По данным анализа концентрация УДХК снижалась к эндогенному уровню спустя 72 часа, однако в некоторых исследованиях требовалось большее количество времени. С учетом длительного периода полувыведения достаточная длительность забора образцов крови для определения УДХК можно считать - 72 ч. Рекомендованный период отмывки с учетом анализа исследований биоэквивалентности УДХК – 14 суток, т.к. за данный период во всех рассмотренных исследованиях концентрация УДХК снижалась к эндогенному уровню или значениям ниже НПКО.

4. С учетом наличия эндогенных концентраций следует запланировать период отбора крови до приема исследуемых препаратов по меньшей мере за 24 часа (например, 6 точек отбора: -24; -18; -12; -6; 0). С учетом длительности забора крови 72 часа, необходимо запланировать более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} УДХК (1,5-2,5 ч) после приема исследуемых препаратов - 0,333; 0,667; 1; 1,333; 1,5; 1,667; 2; 2,333; 2,5; 2,667; 3 ч и достаточное количество точек для оценки экспозиции УДХК нисходящего участка кривой «концентрация-время», например, 4; 6; 12; 18; 24; 48; 72 ч. Таким образом, можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: -24; -18; -12; -6; 0; 0,333; 0,667; 1; 1,333; 1,5; 1,667; 2; 2,333; 2,5; 2,667; 3; 4; 6; 12; 18; 24; 48; 72 ч.

5. Определять в плазме крови следует свободную («неконъюгированную») и общую («конъюгированную») УДХК. Рекомендуется использовать аналитический метод на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, в диапазоне 20-100 нг/мл.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: для таблеток, покрытых пленочной оболочкой 500 мг и суспензии для приема внутрь 250 мг/5мл - следует изучить дозировку 500 мг; для капсул 250 мг возможно изучение биоэквивалентности в дозировке 250 мг или в дозировке 500 мг (прием 2 капсул 250 мг).

7. Оценка биоэквивалентности проводится по свободной («неконъюгированной») и общей («конъюгированной») УДХК без поправки на эндогенную концентрацию и после поправки на эндогенную концентрацию. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, чтобы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-72} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max} , согласно правилам описанным в Национальном стандарте ГОСТ Р 57679–2017 «Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» и Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [10, 35].

Фолиевая кислота: таблетки 1 мг; таблетки 5 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности фолиевой кислоты рекомендуется использовать зарегистрированный в России препарат фолиевой кислоты в аналогичной лекарственной форме и максимально близкий по составу вспомогательных веществ, т.к. согласно Государственному реестру лекарственных средств для препаратов фолиевой кислоты референтный препарат не установлен.

2. Согласно анализу исследований биоэквивалентности фолиевой кислоты наиболее вариабельный параметр $AUC - CV_{intra}$ около 13%. Соответственно, количество субъектов для исследования биоэквивалентности фолиевой кислоты в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, должно быть не менее 10. С учетом возможного выбывания из исследования и минимального требования по количеству субъектов в исследования биоэквивалентности можно рекомендовать включение 12-18 субъектов. В исследования рекомендуется включать субъектов обоего пола в равном соотношении, для оценки возможных гендерных различий в фармакокинетике исследуемого и референтного препаратов.

3. Данные о периоде полувыведения фолиевой кислоты после приема таблеток 1 и 5 мг отсутствуют. Согласно данным литературы концентрации фолиевой кислоты, возвращаются к эндогенному уровню через 24 часа после приема в дозировке 1 мг [305]. Таким образом, можно предположить, что приемлемая длительность забора образцов крови для определения фолиевой кислоты составляет 24 часа и AUC_{0-24} будет $> 80\% AUC_{0-\infty}$. С учетом приведенных данных – период отмывки должен быть не более 7 дней. При должном обосновании период отмывки может быть сокращен.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа фолиевой

кислоты следует учитывать наличие эндогенной концентрации. По данным анализа и данным литературы, эндогенные концентрации фолиевой кислоты составляли 8-18 нг/мл и не претерпевали существенных суточных колебаний. Поэтому целесообразно определять среднюю эндогенную концентрацию перед каждым периодом дозирования. Для подтверждения отсутствия суточных колебаний и стабильности эндогенного уровня можно рекомендовать определение эндогенного уровня за 24, 18, 12, 8 ч и непосредственно перед приемом исследуемых препаратов (точка «0»). При должном обосновании период определения эндогенной концентрации фолиевой кислоты может сокращен. Среднюю эндогенную концентрацию следует вычитать из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов. Если после коррекции возникает отрицательное значение концентрации в плазме, его следует установить равным 0 до расчета скорректированной AUC_{0-24} . Для описания кривой «концентрация время» в районе восходящей части кривой и времени достижения C_{max} 30-60 минут после приема исследуемых препаратов можно рекомендовать следующие временные точки: 0,333; 0,5; 0,667; 0,833; 1; 1,333; 1,5; 1,667; 2 ч; для описания нисходящей части кривой – 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 24 ч. Таким образом, можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови:

- определение эндогенной концентрации: - 24, -18, -12, -8; 0 ч.
- определение концентрации левокарнитина после приема исследуемых препаратов - 0,333; 0,5; 0,667; 0,833; 1; 1,333; 1,5; 1,667; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 24 ч.

5. Для определения фолиевой кислоты рекомендуется использовать максимально чувствительный метод определения, например, аналитические методы на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. По данным одного исследования, после приема 1 мг фолиевой кислоты наблюдались максимальные концентрации на уровне 85 нг/мл, согласно данным зарубежных исследований после приема 5 мг максимальные концентрации были на уровне 240 нг/мл, и 700 нг/мл – после приема 15 мг фолиевой кислоты [305, 311]. Поэтому аналитический метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например не менее 4,25 нг/мл (5% от 85 нг/мл) в исследовании дозировки 1 мг, или 12 нг/мл - в исследовании дозировки 5 мг.

6. Выбор дозы для исследований биоэквивалентности: следует выбрать дозу для изучения в исследовании биоэквивалентности достаточную для адекватного количественного определения с учетом используемого аналитического метода. В случае регистрации нескольких дозировок возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата, при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией»

препарата.

7. Оценка биоэквивалентности. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-24} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%.

Примечание: с учетом наличия эндогенных концентраций рекомендуется предусмотреть следующие ограничения:

- перед исследованием и во время его проведения рекомендуется соблюдать ограничение в потреблении продуктов, содержащих фолиевую кислоту: листовая зелень (шпинат, салат, укроп, петрушка), мука грубого помола, печень, почки, мясо, яйца, молочные продукты.
- пища должна быть строго стандартизована на всем протяжении исследования.

Циклоспорин, капсулы мягкие 10, 25, 50, 100 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности циклоспорина следует использовать препарат Сандимун® Неорал®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств.

2. Количество субъектов для исследования биоэквивалентности циклоспорина (границы биоэквивалентности 90,00-111,11%) в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 1,00, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, при $CV_{intra} \approx 12\%$ должно быть не менее 46. При применении репликативного дизайна и подхода RSABE при описанных выше условиях размер выборки составит 14 субъектов. В исследования следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении, т.к. для циклоспорина показаны гендерные различия в фармакокинетике.

3. С учетом периода полувыведения циклоспорина до 6,3 часов у здоровых добровольцев можно рекомендовать длительность забора образцов крови 48 ч (однако стоит иметь ввиду, что в ряде исследований по истечении 48 часов остаются концентрации циклоспорина превышающие НПКО), достаточный период отмывки – 7 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 48 ч, и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} циклоспорина (1-2 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0; 0,333; 0,667; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 16; 24; 36; 48 ч.

5. Рекомендуется использовать аналитический метод на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом

метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, 5 нг/мл и менее.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

7. Оценка биоэквивалентности. Препараты циклоспорина относятся к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, поэтому в исследованиях биоэквивалентности со стандартным дизайном рекомендуется, что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} ($AUC_{0-\infty}$) исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 90,00-111,11%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметров C_{max} и AUC согласно подходу RSABE.

Эверолимус

Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности эверолимуса для применения в онкологии (дозировки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг).

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности эверолимуса, следует использовать препарат Афинитор®, который являются референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств для дозировок 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

2. Следует запланировать исследования с приемом препаратов натощак и после приема пищи, т.к. для эверолимуса показано влияние фактора приема жирной пищи на фармакокинетические параметры. В случае планируемого приема воспроизведенного препарата в виде приготовленной суспензии после растворения таблетки препарата в воде, следует также запланировать исследование биоэквивалентности при таком способе применения эверолимуса. В данном случае достаточно изучение биоэквивалентности натощак. Таким образом, необходимо планировать 3 исследования биоэквивалентности (натощак, после приема пищи и приема приготовленной суспензии натощак).

3. Количество субъектов для исследования биоэквивалентности эверолимуса (границы признания биоэквивалентности 80,00-125,00%) в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, при $CV_{intra} \approx 20\%$ должно быть не менее 20. В исследования биоэквивалентности следует включать субъектов обоего пола, по возможности в равном соотношении, т.к. препарат планируется к применению у

пациентов обоего пола. Рекомендуется оценить наличие или отсутствие гендерных различий в фармакокинетике, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

4. С учетом данных о периоде полувыведения в исследованиях биоэквивалентности эверолимуса – в среднем около 30 часов (после однократного приема) можно рекомендовать длительность забора образцов крови 72 ч, период отмывки между периодами должен быть не менее 8 суток. Возможен более длительный период отмывки для исключения возможных пред-дозовых концентраций эверолимуса до приема препаратов, например, длительностью 14 суток.

5. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч или более (при оценке AUC_{0-t} и/или $AUC_{0-\infty}$). Согласно нашему анализу и данным референтного препарата T_{max} находится в диапазоне 1-2 ч. Таким образом, в области достижения T_{max} следует проводить более частый отбор крови. Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0, 0.17, 0.33, 0.50, 0.75, 1.00, 1.33, 1.67, 2.0, 2.33, 2.67, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 48.0 и 72.0 ч.

6. Рекомендуется использовать адекватный аналитический метод, например, ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например, в рассмотренном нами исследовании НПКО был 1 нг/мл, в работе Thudium K. И соавт., 2015, НПКО был 0,3 нг/мл.

7. В случае регистрации нескольких дозировок исследуемого препарата возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности качественного состава вспомогательных веществ, технологии, места производства и пропорциональности составов вспомогательных веществ между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

8. Оценка биоэквивалентности. Препараты эверолимуса в дозировках 2,5 мг, 5 мг, 10 мг для применения в онкологии должны подтвердить биоэквивалентность референтному препарату в границах 90 % доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-72} (AUC_{0-t} и/или $AUC_{0-\infty}$) исследуемого и референтного препарата в диапазоне 80,00-125,00%.

Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности эверолимуса для применения в трансплантологии (дозировки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг и 1 мг).

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности следует использовать препарат Сертикан®, который являются референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств для дозировок 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг и 1 мг.

2. Следует запланировать исследования с приемом препаратов натощак и после приема пищи, т.к. для эверолимуса показано влияние фактора приема жирной пищи на фармакокинетические параметры. В случае планируемого приема воспроизведенного препарата в виде приготовленной суспензии после растворения таблетки препарата в воде, следует также запланировать исследование биоэквивалентности при таком способе применения эверолимуса. В данном случае достаточно изучение биоэквивалентности натощак. Таким образом, необходимо планировать 3 исследования биоэквивалентности (натощак, после приема пищи и приема приготовленной суспензии натощак).

3. Количество субъектов для исследования биоэквивалентности эверолимуса (границы признания биоэквивалентности 90,00-111,11%) в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%, при $CV_{intra} \approx 20\%$ должно быть не менее 168. При применении репликативного дизайна и подхода RSABE при описанных выше условиях размер выборки составит 18 субъектов. В исследования биоэквивалентности следует включать субъектов обоего пола, по возможности в равном соотношении, т.к. препарат планируется к применению у пациентов обоего пола. Рекомендуется оценить наличие или отсутствие гендерных различий в фармакокинетике, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

4. С учетом данных о периоде полувыведения в исследованиях биоэквивалентности эверолимуса – в среднем около 30 часов (после однократного приема) можно рекомендовать длительность забора образцов крови 72 ч, период отмывки между периодами должен быть не менее 8 суток. Возможен более длительный период отмывки для исключения возможных пред-дозовых концентраций эверолимуса до приема препаратов, например, длительностью 14 суток.

5. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч или более (при оценке AUC_{0-t} и/или $AUC_{0-\infty}$). Согласно нашему анализу и данным референтного препарата T_{max} находится в диапазоне 1-2 ч. Таким образом, в области достижения T_{max} следует проводить более частый отбор крови. Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0, 0.17, 0.33, 0.50, 0.75, 1.00, 1.33, 1.67, 2.0, 2.33, 2.67, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 48.0 и 72.0 ч.

6. Рекомендуется использовать адекватный аналитический метод, например, ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например в исследованиях дозировки эверолимуса 10 мг НПКО был 1 нг/мл, в работе Thudium K. и соавт., 2015, НПКО был 0,3 нг/мл [411].

7. В случае регистрации нескольких дозировок исследуемого препарата возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности качественного состава вспомогательных веществ, технологии, места производства и пропорциональности составов вспомогательных веществ между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

8. Оценка биоэквивалентности. Препараты эверолимуса для применения в трансплантологии могут быть отнесены к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, поэтому в исследовании биоэквивалентности со стандартным дизайном рекомендуется, что бы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров AUC_{0-72} (AUC_{0-t} и/или $AUC_{0-\infty}$) исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 90,00-111,11%; для параметра C_{max} границы 90 % доверительного интервала должна находиться в диапазоне 80,00-125,00%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметров C_{max} и AUC_{0-72} согласно подходу RSABE.

Эналаприл: таблетки 5, 10, 20 мг.

Целесообразно использовать следующие подходы к оценке и планированию исследований биоэквивалентности:

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности, согласно данным портала Государственного реестра лекарственных средств, следует использовать препарат Ренитек®.

2. Среднее значение CV_{intra} эналаприла около 19 %, соответственно для достижения 80 % мощности исследования достаточно включение 18 субъектов.

3. Длительность определения концентрации эналаприла в плазме крови, учитывая данные по фармакокинетике, должна быть не менее 24 часов, период отмывки не менее 7 дней.

4. При выборе временных интервалов отбора крови следует учитывать более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} (около 1 ч для эналаприла и около 3 ч у эналаприлата). Можно порекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 3,25; 3,5; 3,75; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24 ч.

5. Следует определять концентрацию исходного соединения – эналаприла. В дополнение к определению исходного вещества также необходимо определять концентрацию метаболита – эналаприлата. Биоэквивалентность должна быть подтверждена для исходного соединения. Определять в крови эналаприл и эналаприлат рекомендуется методом ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией, достаточно чувствительным и точным аналитическим методом,

наиболее часто используемым для определения эналаприла и его метаболита согласно проанализированным исследованиям.

6. Рекомендуется проведение исследования для дозировки 20 мг, являющейся, как правило, максимальной и наиболее чувствительной к выявлению различий. В случае регистрации нескольких дозировок исследуемого препарата возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке), при условии идентичности качественного состава вспомогательных веществ, технологии, места производства, и пропорциональности составов вспомогательных веществ между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

7. Оценка биоэквивалентности. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, чтобы 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-24} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00-125,00%.

Приложение 3 – Перечень препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью.

Международное непатентованное наименование	Количество проанализированных исследований	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности	Количество исследований с высокой вариабельностью
Аторвастатин	34	37%	12
Валсартан	18	33%	13
Ловастатин	3	44%	2
Лозартан	27	33%	13
Мелатонин	7	33%	4
Симвастатин	19	32%	8
Телмисартан	7	45%	7
Урсодезоксихолиевая кислота	15	25-38%*	6

*Примечание: * - вариабельность 38% показана для референтного препарата в исследовании с повторным дизайном.*

Приложение 4 – Перечень препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Международное непатентованное наименование	Количество проанализированных исследований	Критерии узкого терапевтического диапазона
вальпроевая кислота	9	Соблюдены все критерии, кроме необходимости титрации дозы
варфарин	1	Соблюдены все критерии
карбамазепин	2	Соблюдены все критерии
левотироксин	2	Соблюдены все критерии
такролимус	17	Соблюдены все критерии
циклоспорин	4	Соблюдены все критерии, кроме необходимости титрации дозы
эверолимус	1	Соблюдены все критерии

Приложение 5 – Перечень препаратов аналогов эндогенных соединений.

Международное непатентованное наименование	Количество проанализированных исследований	Эндогенные концентрации
колекальциферол	1	По данным литературы концентрация была в диапазоне 1-1,5 нг/мл. По данным исследования БЭ концентрация была в диапазоне 0,5-1,8 нг/мл.
левокарнитин	3	По данным литературы концентрация была в диапазоне 6,4-8 мкг/мл. По данным исследований БЭ концентрация была в диапазоне 0,5-8,3 мкг/мл.
левотироксин	2	По данным литературы концентрация в диапазоне 5,76-6 мкг/дл. В исследованиях БЭ эндогенная концентрация не определялась.
мелатонин	7	По данным литературы мелатонин характеризуется циркадным ритмом, который зависит от освещенности: концентрация днем (1–3 пг/мл), концентрация ночью (до 100–300 пг/мл). По данным исследований БЭ концентрация днем была в диапазоне 0,01-0,18 нг/мл.
урсодезоксихолиевая кислота	15	По данным исследований БЭ концентрация была в диапазоне от 20 нг/ до 350 нг/мл.
фолиевая кислота	1	По данным литературы концентрация была в диапазоне 8-18 нг/мл. По данным исследования БЭ концентрация была в диапазоне 4,7-10,1 нг/мл.

Примечание: БЭ – биоэквивалентность.

Приложение 6 – Реестр взаимозаменяемых лекарственных препаратов

Реестр взаимозаменяемых лекарственных препаратов реализован в рамках Государственного реестра лекарственных средств. На портале Государственного реестра лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ [<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=&m=mn>] для каждого лекарственного препарата в пункте 12 имеются отметки (см. Рисунок 57):

- «Взаимозаменяемый» (с перекрестными ссылками на референтный препарат) или,
- «Референтный» (с перекрестными ссылками на взаимозаменяемые воспроизведённые препараты) или,
- «Невозможно оценить отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или в случае невозможности проведения этого исследования отсутствие клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата при проведении исследования терапевтической эквивалентности».

Рисунок 57

Отметка о наличии или отсутствии взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

12	Особые отметки	Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года Референтный Соответствующие взаимозаменяемые лекарственные препараты с эквивалентной лекарственной формой и дозировкой	Да ~ Да ЛП-003559 ЛП-004616
ИЛИ			
12	Особые отметки	Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года Взаимозаменяемый Соответствующий референтный лекарственный препарат	Да ~ Да P_N002784/01
ИЛИ			
12	Особые отметки	Наличие лекарственного препарата в перечне ЖНВЛП Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года Взаимозаменяемый Невозможно оценить отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или в случае невозможности проведения этого исследования отсутствие клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата при проведении исследования терапевтической эквивалентности.	Да ~ Нет

Приложение 7 – Прогностические таблицы

Таблица 234.

**Прогностическая таблица с учетом коэффициента связи количества субъектов и
вариабельности [58].**

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
1	НГ 90% ДИ $C_{\max}$	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-5	0,09
		0,7	0,75	-7	0,34
		0,75	0,8	-9	1,15
		0,8	0,85	2	0,11
		0,85	0,9	1	0,04
		0,9	0,95	3	0,36
		0,95	1	1	0,04
		1	1,05	-1	0,01
		1,05	1,1	-2	0,02
		1,1	1,15	-4	0,10
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			2,34
2	ВГ 90% ДИ $C_{\max}$	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-5	0,09
		0,9	0,95	-3	0,07
		0,95	1	-1	0,02
		1	1,05	1	0,04
		1,05	1,1	1	0,06
		1,1	1,15	4	0,39
		1,15	1,2	2	0,07
		1,2	1,25	0	0,00
		1,25	1,3	-8	0,57
		1,3	1,35	-8	0,57
		1,35	1,4	-5	0,09
		ИТОГО			2,01
3	РЕ $C_{\max}$	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-5	0,09
		0,8	0,85	-6	0,17
		0,85	0,9	-3	0,12
		0,9	0,95	-1	0,03
		0,95	1	2	0,22
		1	1,05	3	0,34
		1,05	1,1	1	0,02
		1,1	1,15	-3	0,18
		1,15	1,2	-4	0,10
		1,2	1,25	-6	0,17
		1,25	1,3	-4	0,03
		ИТОГО			1,51
4	Категория ЛП	Обычный ЛП		3	0,69
		Высоковариабельный ЛП		-2	0,28
		ЛП с УТД		-1	0,03

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
		ЛП АЭС		2	0,04
		ЛП с УТД и высокой вариабельностью ФК		-5	0,26
		ЛП АЭС с высокой вариабельностью ФК		-2	0,06
		ИТОГО			1,36
5	НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-4	0,03
		0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-8	0,54
		0,8	0,85	0	0,00
		0,85	0,9	1	0,05
		0,9	0,95	1	0,06
		0,95	1	2	0,15
		1	1,05	-2	0,06
		1,05	1,1	-6	0,17
		1,1	1,15	-4	0,03
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			1,20
6	РЕ AUC_{0-t}	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-4	0,03
		0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-3	0,09
		0,9	0,95	-1	0,02
		0,95	1	2	0,27
		1	1,05	1	0,07
		1,05	1,1	-1	0,03
		1,1	1,15	-3	0,12
		1,15	1,2	-6	0,17
		1,2	1,25	-5	0,09
		1,25	1,3	-5	0,09
		ИТОГО			1,04
7	ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-4	0,03
		0,9	0,95	-2	0,01
		0,95	1	0	0,00
		1	1,05	1	0,06
		1,05	1,1	2	0,18
		1,1	1,15	0	0,00
		1,15	1,2	-1	0,02
		1,2	1,25	-1	0,02
		1,25	1,3	-7	0,27
		1,3	1,35	-6	0,17
		1,35	1,4	-6	0,17
		ИТОГО			0,98
8	Коэффициент связи количества субъектов и вариабельности C_{max} и AUC_{0-t}	-1,70	-1,25	1	0,01
		-1,25	-0,80	4	0,35
		-0,80	-0,35	1	0,03

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
		-0,35	0,10	1	0,02
		0,10	0,55	-1	0,04
		0,55	1,00	0	0,00
		1,00	1,45	-1	0,03
		1,45	1,90	-2	0,05
		1,90	2,35	1	0,01
		2,35	2,80	-4	0,13
		2,80	3,25	-4	0,03
		3,25	3,70	-5	0,09
		ИТОГО			0,78
9	t _{max} , ч	0	0,65	2	0,03
		0,65	1,3	2	0,13
		1,3	1,95	-1	0,06
		1,95	2,6	-1	0,03
		2,6	3,25	-1	0,01
		3,25	3,9	4	0,22
		3,9	4,55	1	0,01
		4,55	5,2	1	0,00
		5,2	5,85	0	0,00
		5,85	6,5	-1	0,01
		6,5	7,15	1	0,01
		7,15	7,8	1	0,01
		7,8	8,45	0	0,00
		8,45	9,1	-3	0,04
		9,1	9,75	-2	0,01
		9,75	10,4	-3	0,02
		10,4	11,05	-5	0,08
		11,05	11,7	-3	0,02
		11,7	12,35	-3	0,02
		12,35	13	-2	0,01
		ИТОГО			0,82
10	Длительность забора крови, ч	0	12	2	0,04
		12	24	-1	0,01
		24	36	0	0,00
		36	48	0	0,00
		48	60	1	0,05
		60	72	-2	0,04
		72	84	3	0,24
		84	96	-3	0,04
		96	108	-2	0,04
		108	120	-3	0,02
		120	132	-1	0,01
		132	144	-3	0,02
		144	156	0	0,00
		156	168	-3	0,02
		168	180	-2	0,03
		180	192	-3	0,02

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
		192	204	-3	0,06
		204	216	-3	0,02
		216	228	-2	0,01
		228	240	-3	0,02
		ИТОГО			0,69
11	C _{max} , НГ	0,00	465,00	1	0,12
		465,00	930,00	0	0,00
		930,00	1395,00	-1	0,00
		1395,00	1860,00	-3	0,06
		1860,00	2325,00	-1	0,00
		2325,00	2790,00	-2	0,02
		2790,00	3255,00	-1	0,00
		3255,00	3720,00	1	0,00
		3720,00	4185,00	-1	0,00
		4185,00	4650,00	0	0,00
		4650,00	5115,00	1	0,00
		5115,00	5580,00	-2	0,01
		5580,00	6045,00	-2	0,01
		6045,00	6510,00	-6	0,14
		6510,00	6975,00	-1	0,00
		6975,00	7440,00	-3	0,02
		7440,00	7905,00	-3	0,02
		7905,00	8370,00	-2	0,01
		8370,00	8835,00	-2	0,01
		8835,00	9300,00	-5	0,08
		ИТОГО			0,52

Примечание: ПК – прогностический коэффициент; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; ЛП – лекарственный препарат; УТД – узкий терапевтический диапазон; АЭС – аналог эндогенного соединения; ФК – фармакокинетика; НГ - нижняя граница 90% доверительного интервала (ДИ); ВГ - верхняя граница 90% ДИ; РЕ - точечная оценка.

Таблица 235.

Прогностическая таблица с учетом коэффициентов внутрииндивидуальной
вариабельности [58].

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
1	НГ 90% ДИ C _{max}	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-5	0,09
		0,7	0,75	-7	0,34
		0,75	0,8	-9	1,15
		0,8	0,85	2	0,11
		0,85	0,9	1	0,04
		0,9	0,95	3	0,36
		0,95	1	1	0,04
		1	1,05	-1	0,01
		1,05	1,1	-2	0,02

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
		1,1	1,15	-4	0,10
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			2,34
2	ВГ 90% ДИ $C_{\max}$	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-5	0,09
		0,9	0,95	-3	0,07
		0,95	1	-1	0,02
		1	1,05	1	0,04
		1,05	1,1	1	0,06
		1,1	1,15	4	0,39
		1,15	1,2	2	0,07
		1,2	1,25	0	0,00
		1,25	1,3	-8	0,57
		1,3	1,35	-8	0,57
		1,35	1,4	-5	0,09
		ИТОГО			2,01
3	РЕ $C_{\max}$	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-5	0,09
		0,8	0,85	-6	0,17
		0,85	0,9	-3	0,12
		0,9	0,95	-1	0,03
		0,95	1	2	0,22
		1	1,05	3	0,34
		1,05	1,1	1	0,02
		1,1	1,15	-3	0,18
		1,15	1,2	-4	0,10
		1,2	1,25	-6	0,17
		1,25	1,3	-4	0,03
		ИТОГО			1,51
4	Категория ЛП	Обычный ЛП		3	0,69
		Высоковариабельный ЛП		-2	0,28
		ЛП с УТД		-1	0,03
		ЛП АЭС		2	0,04
		ЛП с УТД и высокой вариабельностью ФК		-5	0,26
		ЛП АЭС с высокой вариабельностью ФК		-2	0,06
		ИТОГО			1,36
5	НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-4	0,03
		0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-8	0,54
		0,8	0,85	0	0,00
		0,85	0,9	1	0,05
		0,9	0,95	1	0,06
		0,95	1	2	0,15
		1	1,05	-2	0,06
		1,05	1,1	-6	0,17

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
		1,1	1,15	-4	0,03
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			1,20
6	PE AUC _{0-t}	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-4	0,03
		0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-3	0,09
		0,9	0,95	-1	0,02
		0,95	1	2	0,27
		1	1,05	1	0,07
		1,05	1,1	-1	0,03
		1,1	1,15	-3	0,12
		1,15	1,2	-6	0,17
		1,2	1,25	-5	0,09
		1,25	1,3	-5	0,09
		ИТОГО			1,04
7	ВГ 90% ДИ AUC _{0-t}	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-4	0,03
		0,9	0,95	-2	0,01
		0,95	1	0	0,00
		1	1,05	1	0,06
		1,05	1,1	2	0,18
		1,1	1,15	0	0,00
		1,15	1,2	-1	0,02
		1,2	1,25	-1	0,02
		1,25	1,3	-7	0,27
		1,3	1,35	-6	0,17
		1,35	1,4	-6	0,17
		ИТОГО			0,98
8	CV _{intra} AUC _{0-t}	1,50	6,50	1	0,01
		6,50	11,50	2	0,08
		11,50	16,50	3	0,30
		16,50	21,50	0	0,00
		21,50	26,50	-1	0,04
		26,50	31,50	-1	0,02
		31,50	36,50	-3	0,15
		36,50	41,50	-3	0,09
		41,50	46,50	-1	0,00
		46,50	51,50	-4	0,07
		51,50	56,50	-4	0,03
		ИТОГО			0,80
9	t _{max} , Ч	0	0,65	2	0,03
		0,65	1,3	2	0,13
		1,3	1,95	-1	0,06
		1,95	2,6	-1	0,03
		2,6	3,25	-1	0,01

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
		3,25	3,9	4	0,22
		3,9	4,55	1	0,01
		4,55	5,2	1	0,00
		5,2	5,85	0	0,00
		5,85	6,5	-1	0,01
		6,5	7,15	1	0,01
		7,15	7,8	1	0,01
		7,8	8,45	0	0,00
		8,45	9,1	-3	0,04
		9,1	9,75	-2	0,01
		9,75	10,4	-3	0,02
		10,4	11,05	-5	0,08
		11,05	11,7	-3	0,02
		11,7	12,35	-3	0,02
		12,35	13	-2	0,01
		ИТОГО			0,82
10	CV _{intra} C _{max}	1,50	6,50	2	0,03
		6,50	11,50	2	0,10
		11,50	16,50	1	0,04
		16,50	21,50	1	0,04
		21,50	26,50	0	0,00
		26,50	31,50	-1	0,01
		31,50	36,50	-1	0,02
		36,50	41,50	-2	0,04
		41,50	46,50	-3	0,11
		46,50	51,50	-4	0,13
		51,50	56,50	-6	0,17
		ИТОГО			0,70
11	Длительность забора крови, ч	0	12	2	0,04
		12	24	-1	0,01
		24	36	0	0,00
		36	48	0	0,00
		48	60	1	0,05
		60	72	-2	0,04
		72	84	3	0,24
		84	96	-3	0,04
		96	108	-2	0,04
		108	120	-3	0,02
		120	132	-1	0,01
		132	144	-3	0,02
		144	156	0	0,00
		156	168	-3	0,02
		168	180	-2	0,03
		180	192	-3	0,02
		192	204	-3	0,06
		204	216	-3	0,02
		216	228	-2	0,01

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
		228	240	-3	0,02
		ИТОГО			0,69
12	C _{max} , НГ	0,00	465,00	1	0,12
		465,00	930,00	0	0,00
		930,00	1395,00	-1	0,00
		1395,00	1860,00	-3	0,06
		1860,00	2325,00	-1	0,00
		2325,00	2790,00	-2	0,02
		2790,00	3255,00	-1	0,00
		3255,00	3720,00	1	0,00
		3720,00	4185,00	-1	0,00
		4185,00	4650,00	0	0,00
		4650,00	5115,00	1	0,00
		5115,00	5580,00	-2	0,01
		5580,00	6045,00	-2	0,01
		6045,00	6510,00	-6	0,14
		6510,00	6975,00	-1	0,00
		6975,00	7440,00	-3	0,02
		7440,00	7905,00	-3	0,02
		7905,00	8370,00	-2	0,01
		8370,00	8835,00	-2	0,01
		8835,00	9300,00	-5	0,08
		ИТОГО			0,52

Примечание: ПК – прогностический коэффициент; C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} - площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; CV_{intra} - коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; ЛП лекарственный препарат; УТД – узкий терапевтический диапазон; АЭС – аналог эндогенного соединения; ФК – фармакокинетика; НГ - нижняя граница 90% доверительного интервала (ДИ); ВГ - верхняя граница 90% ДИ; РЕ - точечная оценка.

Приложение 8 – Данные для прогнозирования исследований биоэквивалентности (контрольная группа).

№	МНН	Кол-во субъектов	НГ 90% ДИ C_{max}	ВГ 90% ДИ C_{max}	Категория ЛП	НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	t_{max}	Длительность забора крови	C_{max}	$PE\ C_{max}$	$PE\ AUC_{0-t}$	Коэфф. связи «выборка- вариабельн ость»	$CV_{intra\ C_{max}}$	$CV_{intra\ AUC_{0-t}}$	Результат
1	Азитромицин [455]	24	0,95	1,05	0	0,90	1,00	2,02	72	478,25	1,00	0,95	-0,91	9,71	10,76	+
2	Азитромицин ⁷⁵	24	0,99	1,17	1	0,90	1,09	2,50	72	174,00	1,08	0,98	0,74	33,00	27,00	+
3	Алендроновая кислота [452]	24	0,82	1,16	3	0,82	1,14	0,96	7	36,38	0,98	0,97	1,18	36,09	34,17	+
4	Амлодипин [292]	20	0,88	0,98	0	0,86	0,96	8,45	120	5,67	0,93	0,91	-1,12	8,95	9,34	+
5	Амоксициллин [151]	24	0,79	1,01	0	0,82	1,05	2,06	24	15,05	0,90	0,93	0,33	25,24	24,86	-
6	Амоксициллин [151]	24	0,82	1,12	1	0,81	1,10	2,00	24	15,90	0,96	0,95	0,88	31,63	31,48	+
7	Амоксициллин [151]	24	0,79	1,09	1	0,84	1,15	2,02	24	14,90	0,93	0,98	0,95	31,99	32,76	-
8	Варфарин [282]	24	0,98	1,18	2	0,99	1,07	1,00	360	335,30	1,08	1,03	-0,66	19,25	7,47	+
9	Варфарин [399]	21	0,88	1,06	2	0,94	1,00	1,00	72	768,91	0,97	0,97	-0,95	17,03	5,03	+
10	Габапентин [416]	37	0,96	1,21	1	0,90	1,18	2,50	24	3256,00	1,08	1,03	1,27	29,28	33,64	+
11	Габапентин [300]	24	0,96	1,16	0	0,92	1,14	3,10	48	2988,00	1,06	1,02	-0,03	19,55	21,85	+
12	Габапентин [84]	20	0,91	1,04	0	0,86	1,02	1,69	24	2,33	0,97	0,93	-1,29	12,64	15,83	+
13	Габапентин [450]	24	0,91	1,11	0	0,90	1,05	4,13	48	5,38	1,01	0,97	-0,25	20,20	16,20	+
14	Габапентин [450]	24	0,94	1,18	0	0,88	1,11	3,75	48	5,41	1,05	0,99	-0,47	24,00	24,20	+
15	Габапентин [450]	24	0,97	1,16	0	0,92	1,06	3,88	48	5,48	1,06	0,99	-1,11	17,70	15,30	+
16	Диклофенак [210]	67	0,78	0,96	1	0,96	1,05	0,95	6	1,33	0,87	1,00	-0,31	37,17	15,31	-
17	Диклофенак [210]	68	0,78	0,96	1	0,99	1,08	1,01	6	1,32	0,86	1,04	-0,31	37,17	15,31	-
18	Дилтиазем ⁷⁶	29	0,96	1,09	0	0,97	1,08	9,00	48	139,00	1,02	1,02	-0,52	14,27	12,05	+
19	Дилтиазем ⁶⁶	29	0,90	1,09	0	0,93	1,03	6,00	48	251,00	0,99	0,98	-0,24	21,66	11,45	+
20	Дилтиазем ⁶⁶	29	0,88	1,10	0	0,91	1,16	7,00	24	193,00	0,98	1,03	0,61	25,34	27,64	+
21	Ибупрофен [210]	26	1,17	1,37	0	0,93	1,04	1,60	10	31,90	1,26	0,98	-1,35	16,30	10,93	-

⁷⁵ Public assessment report Azithromycin. EU-procedure number: NL/H/2415/001-002/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_2415_001_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁷⁶ Public assessment report Diltiazem hydrochloride. EU-procedure number: NL/H/2691/001-002/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/BE_H_0336_002_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

№	МНН	Кол-во субъектов	НГ 90% ДИ C_{max}	ВГ 90% ДИ C_{max}	Категория ЛП	НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	t_{max}	Длительность забора крови	C_{max}	РЕ C_{max}	РЕ AUC_{0-t}	Коэфф. связи «выборка-вариабельность»	$CV_{intra} C_{max}$	$CV_{intra} AUC_{0-t}$	Результат
22	Изотретиноин ⁷⁷	22	0,99	1,20	0	1,02	1,14	4,30	72	414,07	1,09	1,08	-0,61	18,63	10,55	+
23	Изотретиноин ⁷⁸	26	0,95	1,15	0	1,02	1,13	3,78	72	260,90	1,05	1,07	-0,39	20,30	11,30	+
24	Изотретиноин ⁶⁸	24	0,93	1,11	0	0,90	1,02	4,02	72	555,75	1,02	0,96	-0,55	17,10	12,16	+
25	Изотретиноин ⁷⁹	36	0,87	1,04	0	0,84	0,95	4,75	72	383,00	0,94	1,05	-0,13	18,15	12,46	+
26	Изотретиноин [427]	24	0,88	1,16	1	0,81	1,13	2,70	72	188,50	1,01	0,96	0,88	27,76	35,13	+
27	Изотретиноин [426]	28	0,88	1,20	1	0,85	1,07	5,45	72	379,85	1,03	0,95	0,92	35,47	25,88	+
28	Изотретиноин [187]	38	0,95	1,03	0	0,95	1,03	3,75	84	916,73	0,99	0,99	-0,47	10,60	10,44	+
29	Кларитромицин ⁸⁰	36	0,84	1,07	1	0,92	1,08	1,61	36	0,92	0,95	0,99	0,72	30,80	20,10	+
30	Кларитромицин ⁷⁰	35	0,95	1,19	0	0,96	1,08	1,63	48	1,82	1,06	1,02	0,36	28,30	14,90	+
31	Кларитромицин [210]	48	0,79	0,98	1	0,82	0,97	2,38	24	2,37	0,88	0,89	-0,09	32,43	24,87	-
32	Кларитромицин ⁸¹	32	0,83	0,95	0	0,09	0,94	2,54	36	1,16	0,88	0,91	-0,41	14,10	12,60	+
33	Кларитромицин ⁷¹	32	0,86	0,94	0	0,95	1,03	2,84	36	2,31	0,90	0,99	-0,67	10,60	9,90	+
34	Клопидогрел [370]	48	0,97	1,28	1	0,93	1,17	1,15	24	1863,37	1,11	1,04	2,08	41,29	33,44	+
35	Клопидогрел ⁸²	97	0,87	1,08	1	0,89	1,07	0,80	36	1,61	0,97	0,97	4,09	46,78	40,88	+
36	Клопидогрел метаболит ⁷²	23	0,88	1,05	0	0,95	1,00	0,71	36	3688,90	0,96	0,97	-0,90	17,45	4,30	+
37	Клопидогрел ⁷²	16	0,67	1,01	1	0,79	1,27	0,75	16	1,46	0,82	1,00	1,07	33,26	39,87	-
38	Колекальциферол [440]	40	0,85	1,13	5	0,83	1,10	13,00	80	10,54	0,98	0,95	1,96	38,46	38,96	+
39	Метилфенидат [86]	24	0,96	1,12	0	0,95	1,03	2,00	24	22,65	1,04	0,99	-0,80	15,69	7,74	+

⁷⁷ Public assessment report scientific discussion Isotretinoin. EU-procedure number: DK/H/2242/001-002/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2242_002_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁷⁸ Public assessment report scientific discussion Isotretinoin. EU-procedure number: DK/H/2687/001-004/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2687_004_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁷⁹ Public assessment report scientific discussion Isotretinoin. EU-procedure number: NL/H/3739/001-002/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3739_002_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁸⁰ Public assessment report Clarithromycin. EU-procedure number: NL/H/2087/001-002/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_2087_002_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁸¹ Public assessment report Clarithromycin. EU-procedure number: NL/H/2099/001-002/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_2099_002_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁸² Public assessment report scientific discussion Clopidogrel. EU-procedure number: EMEA/H/C/001053. [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/clopidogrel-teva-hydrogen-sulphate-epar-public-assessment-report_en.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

№	МНН	Кол-во субъектов	НГ 90% ДИ C_{max}	ВГ 90% ДИ C_{max}	Категория ЛП	НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	t_{max}	Длительность забор крови	C_{max}	РЕ C_{max}	РЕ AUC_{0-t}	Коэфф. связи «выборка-вариабельность»	$CV_{intra} C_{max}$	$CV_{intra} AUC_{0-t}$	Результат
40	Мефлохин [437]	18	0,55	0,72	0	0,65	0,84	29,55	1344	837,00	0,63	0,74	-0,01	23,24	23,03	-
41	Окскарбазепин [364]	24	0,93	0,98	0	0,92	0,98	1,64	12,5	2,88	0,95	0,95	-1,28	5,45	6,24	+
42	Окскарбазепин [156]	12	0,74	1,46	1	0,86	1,72	1,88	48	1,85	1,04	1,21	1,99	48,45	49,67	-
43	Олмесартан [242]	36	0,95	1,10	0	0,93	1,04	1,75	36	711,75	1,02	0,98	-0,05	18,55	14,09	+
44	Олмесартан [272]	39	0,97	1,09	0	0,96	1,07	2,00	48	551,44	1,03	1,01	-0,04	15,25	15,18	+
45	Олмесартан ³⁴	40	0,87	1,05	0	0,89	1,02	2,50	48	1404,50	0,96	0,95	0,53	25,33	18,23	+
46	Олмесартан ³⁵	30	1,07	1,20	0	1,03	1,13	1,83	48	938,02	1,13	1,08	-0,58	13,14	10,89	+
47	Омепразол [210]	73	0,79	0,91	0	0,91	1,01	2,33	12	0,55	0,85	0,96	-0,61	26,13	18,86	-
48	Пропранолол [237]]	18	0,83	1,15	0	0,86	1,14	1,45	24	116,40	0,98	0,99	0,28	28,58	24,57	+
49	Пропранолол ⁸³	70	0,98	1,04	0	1,00	1,07	2,30	36	242,00	1,00	1,03	0,56	10,57	12,04	+
50	Топирамат ⁸⁴	22	0,97	1,12	0	1,00	1,07	1,00	120	2,65	1,05	1,03	-0,98	13,89	6,51	+
51	Топирамат ⁸⁵	30	0,94	1,05	0	0,93	1,02	2,13	240	3,00	0,99	0,97	-0,62	12,65	10,54	+
52	Топирамат ⁷⁵	29	0,96	1,04	0	0,96	1,02	1,75	240	6,64	1,00	0,99	-0,96	8,97	6,78	+
53	Топирамат [376]	20	0,98	1,00	0	0,98	1,00	2,36	24	2202,92	0,99	0,99	-1,72	2,20	1,87	+
54	Фенофибрат [189]	49	1,08	1,18	0	0,91	0,96	2,75	72	11,60	1,13	0,94	-0,18	12,61	7,52	+
55	Фенофибрат [189]	47	0,87	0,93	0	0,90	0,94	4,00	72	9,00	0,90	0,92	-0,37	10,73	6,25	+
56	Фенофибрат [428]	20	1,25	1,53	0	1,32	1,43	3,88	72	10,90	1,38	1,37	-0,80	18,84	7,52	-
57	Циклоспорин [248]	12	0,75	0,91	2	0,80	0,94	1,34	12	1027,00	0,83	0,86	-1,12	13,12	10,93	-
58	Эверолимус ⁵⁸	55	0,85	0,96	2	0,95	1,04	0,88	72	70,40	0,91	0,99	0,59	19,36	14,75	+
59	Эверолимус ⁵⁸	42	0,89	1,07	2	0,95	1,02	1,82	72	37,60	0,98	0,99	0,19	24,80	9,37	+
60	Эверолимус ⁵⁹	36	0,94	1,10	2	0,86	0,97	0,75	72	61,50	1,02	0,91	0,06	19,91	15,19	+
61	Эверолимус ⁵⁹	34	0,89	1,04	2	0,94	1,02	1,17	72	45,00	0,96	0,98	-0,26	19,13	9,97	+
62	Эверолимус ⁶¹	36	0,92	1,05	2	0,93	1,02	0,88	72	82,78	0,98	0,98	-0,19	17,55	11,73	+

⁸³ Public assessment report Propranolol hydrochloride. EU-procedure number: NL/H/2564/001-003/MR. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_2564_003_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁸⁴ Public assessment report Topiramate. EU-procedure number: NL/H/2916/001-004/MR. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_2916_004_PAR.pdf (дата обращения: 11.05.2020).

⁸⁵ Public assessment report Topiramate. EU-procedure number: NL/H/861/03-04/DC. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: <https://db.cbg-meb.nl/mri/par/nlh-0861-003-004.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).

№	МНН	Кол-во субъектов	НГ 90% ДИ C_{max}	ВГ 90% ДИ C_{max}	Категория ЛП	НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	t_{max}	Длительность забор а крови	C_{max}	РЕ C_{max}	РЕ AUC_{0-t}	Коэфф. связи «выборка- вариабельность»	$CV_{intra} C_{max}$	$CV_{intra} AUC_{0-t}$	Результат
63	Эверолимус ⁶¹	200	0,92	0,99	2	0,91	0,96	2,34	72	62,17	0,95	0,93	5,11	23,76	14,52	+
64	Эритромицин [455]	24	0,99	1,14	0	0,96	1,09	1,39	10	1141,75	1,06	1,02	-0,61	14,88	12,94	+
65	Эстрадиол ⁸⁶	22	0,91	1,12	0	0,97	1,23	9,38	96	139,00	1,01	1,10	-0,19	18,30	20,80	+

⁸⁶ Public assessment report Estradiol hemihydrate. EU-procedure number: NL/H/685/01/MR. [Электронный ресурс] // Heads of medicines agencies. URL: <https://db.cbg-meb.nl/mri/par/nlh-0685-001.pdf> (дата обращения: 11.05.2020).

Приложение 9 – Сравнительный анализ нормативных требований.

	Россия*	Евросоюз	США	ЕАЭС	Канада	Япония	Китай
Требования к изучаемой серии препарата	требования не описаны	не менее 100000 единиц или не менее 10% от промышленной	не менее 100000 единиц или не менее 10% от промышленной	не менее 100000 единиц или не менее 10% от промышленной	не менее 100000 единиц или не менее 10% от промышленной	полная промышленная серия или 10% от нее	масштабированная или полная промышленная серия
Субъекты	здоровые добровольцы	здоровые добровольцы	здоровые добровольцы	здоровые добровольцы	здоровые добровольцы	субъекты с низкой кислотность желудочного сока	здоровые добровольцы
Возраст	18-45	18-60	18-45	18-45	18-55	18-45	18-40
ИМТ	18.5-30 кг/м ²	18.5-30 кг/м ²	соответствующие популяции в целом	18.5-30 кг/м ²	18.5-30 кг/м ²	нет требований	«в пределах нормы»
Пол	оба пола	оба пола	оба пола (пропорционально)	оба пола	оба пола	нет требований	мужчины
Количество субъектов	≥ 12	≥ 12	≥ 12	≥ 12	≥ 12	нет требований	18-24
Длительность отбора крови	до 72 часов	до 72 часов	до 72 часов	до 72 часов	до 72 часов	до 72 часов	не ограничено
Количество точек забора	минимум не установлен	минимум не установлен	12-18	минимум не установлен	≥ 12	минимум не установлен	12-18
Период отмывки	≥ 5-6 (t _{1/2})	≥ 5 (t _{1/2})	≥ 5 (t _{1/2})	≥ 5 (t _{1/2})	≥ 10 (t _{1/2})	требования не описаны	«адекватный»
Метаболиты	определять необязательно	определять необязательно	приводить описательную статистику	определять необязательно	определять необязательно	определять необязательно	требования не описаны
Критерии оценки C_{max}	80,00-125,00%	80,00-125,00%	80,00-125,00%	80,00-125,00%	T/R 80,00-125,00%	80,00-125,00% или T/R 90,00-111,11% + СТКР + менее 20 субъектов	70,00-143,00%
Критерии оценки AUC_{0-t}	80,00-125,00%	80,00-125,00%	80,00-125,00%	80,00-125,00%	80,00-125,00%	80,00-125,00% или T/R 90,00-111,11% + СТКР + менее 20 субъектов	80,00-125,00%
Критерии оценки AUC_{0-∞}	при недостаточной	при недостаточной экспозиции	80,00-125,00%	при недостаточной экспозиции	при недостаточной экспозиции	80,00-125,00% или T/R 90,00-111,11% + СТКР + менее 20 субъектов	80,00-125,00%

	Россия*	Евросоюз	США	ЕАЭС	Канада	Япония	Китай
	экспозиции						
Усечение AUC	до 72 часов	до 72 часов	до 72 часов	до 72 часов	до 72 часов	до 72 часов	не ограничено
Оценка t_{max}	если клинически важна	если клинически важна	если клинически важна	если клинически важна	если клинически важна	если клинически важна	если клинически важна
ВВ ЛП	требования не описаны	RSABE для C_{max}	RSABE для C_{max} и AUC	RSABE для C_{max}	80,00-125,00% для C_{max} и AUC	RSABE для C_{max}	RSABE для C_{max}
УТД ЛП	требования не описаны	90,00-111,11% для C_{max} и AUC	RSABE для C_{max} и AUC	90,00-111,11% для C_{max} и AUC	90,00-112,00% для AUC; 80,00-125,00% для C_{max}	90,00-111,11% для C_{max} и AUC	90,00-111,11% для C_{max} и AUC
ЛП АЭС	требования не описаны	необходимо определять эндогенные концентрации	необходимо определять эндогенные концентрации	необходимо определять эндогенные концентрации	необходимо определять эндогенные концентрации	требования не описаны	требования не описаны
Биовейвер БКС	требования не описаны	1 и 3 БКС класс	1 и 3 БКС класс	1 и 3 БКС класс	1 и 3 БКС класс	требования не описаны	1 БКС класс

Примечание: США – соединенные штаты Америки; ЕАЭС – евразийский экономический союз; ИМТ – индекс массы тела; $t_{1/2}$ – период полувыведения; C_{max} – максимальная концентрация; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; T/R – отношение геометрических средних; СТР – сравнительный тест кинетики растворения; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; БКС – биофармацевтическая классификационная система; ВВ ЛП – высоковариабельные препараты; * - научные рекомендации ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ.