

Актуальные вопросы планирования исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном

Д. П. Ромодановский

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Регистрация воспроизведенных лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном требует проведения исследований биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности. В большинстве случаев для данной категории препаратов возможно провести сравнительные фармакокинетические исследования и оценить биоэквивалентность в сравнении с соответствующими референтными препаратами. Однако в настоящее время в России нет четкого нормативного определения, какие лекарственные препараты следует отнести к препаратам с узким терапевтическим диапазоном. Оценка биоэквивалентности таких препаратов должна проводиться с учетом сужения границ доверительных интервалов, что вызывает определенные трудности при планировании исследований биоэквивалентности. Актуальным является поиск решения указанных проблем. **Цель работы:** разработка подходов к планированию исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном. **Материалы и методы:** в качестве материалов исследования использованы результаты 33 исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном, для которых проводился расчет параметров C_{\max} , AUC_{0-t} и t_{\max} . Оценены значения внутрииндивидуальной вариабельности и взвешенной средней внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{\max} , AUC_{0-t} . Статистическую обработку проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 25.0 и Microsoft Office Excel 2016. **Результаты:** описаны критерии отнесения препаратов к лекарствам с узким терапевтическим диапазоном и общие требования к оценке их биоэквивалентности. Проведен ретроспективный анализ исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина, которые соответствуют критериям отнесения к препаратам с узким терапевтическим диапазоном. Ретроспективно рассчитаны данные по их фармакокинетике и внутрииндивидуальной вариабельности. Приведены требования к изучению биоэквивалентности лекарственных средств с учетом их принадлежности к препаратам с узким терапевтическим диапазоном. Даны «препарат-специфичные» рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности. **Выводы:** разработаны подходы к планированию исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с узким терапевтическим диапазоном на примере препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина. **Ключевые слова:** биоэквивалентность; узкий терапевтический диапазон; вальпроевая кислота; карбамазепин; левотироксин; такролимус; циклоспорин

Для цитирования: Ромодановский ДП. Актуальные вопросы планирования исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020; 10(3):201–210. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-201-210>

Контактное лицо: Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Relevant Issues of Planning Bioequivalence Studies of Drugs with a Narrow Therapeutic Range

D. P. Romodanovsky

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. In order to be registered, generic drugs with a narrow therapeutic range have to undergo bioequivalence or therapeutic equivalence studies. In most cases, comparative pharmacokinetic studies and demonstration of bioequivalence between the test and the reference products are sufficient for this group of drugs. However, there is no established official definition in Russia for the group of drugs that are regarded as having a narrow therapeutic range. Evaluation of bioequivalence of such drugs has to be performed providing for narrower confidence intervals, which entails certain problems at the stage of bioequivalence study planning. Finding solutions to the problems stated above is of great importance. **The aim of the study** was to develop approaches to planning bioequivalence studies of drugs with a narrow therapeutic range. **Materials and methods:** the paper analyses the results of 33 bioequivalence studies of drugs with a narrow therapeutic range, in which C_{\max} , AUC_{0-t} , and t_{\max} were calculated. Intra-individual variation and weighted mean intra-individual variation of C_{\max} and AUC_{0-t} were estimated in the study. Statistical processing was performed using IBM SPSS Statistics 25.0 and Microsoft Office Excel 2016. **Results:** the paper summarises criteria for categorising drugs as having a narrow therapeutic range and describes general requirements for assessing their bioequivalence. A number of bioequivalence studies of generic valproic acid, carbamazepine, levothyroxine, tacrolimus, and cyclosporine products which meet the criteria for drugs with a narrow therapeutic range, were analysed retrospectively. The data on their pharmacokinetics and intra-individual variation were calculated. It also summarises requirements for bioequivalence evaluation of drugs with a narrow therapeutic range. The paper gives product-specific recommendations for performing bioequivalence studies. **Conclusion:** the study

helped to formulate approaches to the planning of bioequivalence studies of generic drugs with a narrow therapeutic range using the examples of valproic acid, carbamazepine, levothyroxine, tacrolimus, and cyclosporine.

Key words: bioequivalence; narrow therapeutic range; valproic acid; carbamazepine; levothyroxine; tacrolimus; cyclosporine

For citation: Romodanovsky DP. Relevant issues of planning bioequivalence studies of drugs with a narrow therapeutic range. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):201–210. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-201-210>

Corresponding author: Dmitry P. Romodanovsky; Romodanovsky@expmed.ru

В настоящее время российское законодательство в сфере обращения лекарственных средств не дает определения, какие лекарственные препараты (ЛП) следует относить к препаратам с узким терапевтическим диапазоном [1].

Терапевтический диапазон представляет собой отношение минимальной терапевтической и минимальной токсической концентраций лекарственного средства и является показателем широты его безопасного действия [2].

В США законодательно определены критерии для выявления лекарств с узким терапевтическим диапазоном:

- имеется менее чем двукратное различие в медианной летальной дозе (LD_{50}) и медианной эффективной дозе (ED_{50});
- имеется менее чем двукратное различие между минимальной токсической дозой и минимальной эффективной концентрацией в крови;
- безопасное и эффективное применение лекарственного средства требует титрования дозы и проведения лекарственного мониторинга [3].

Оценка биоэквивалентности таких препаратов должна проводиться с учетом сужения границ 90% доверительных интервалов до 90,00–111,11%¹. При этом имеются зарубежные «препарат-специфичные» руководства по оценке биоэквивалентности, которые уточняют, для каких параметров (максимальная концентрация (C_{max}) или площадь под кривой «концентрация–время» (AUC_{0-t}) в интервале времени от 0 (время до приема первой дозы препарата) до времени забора последнего образца крови с минимальной определяемой концентрацией вещества) следует сузить границы 90% доверительного интервала, а для каких — нет. Например, для препаратов такролимуса рекомендуется сужать границу для параметра AUC_{0-t} ².

Это вызывает определенные трудности при выборе дизайна исследования и расчете размера выборки, так как сужение границ признания биоэквивалентности требует значительного увеличения размера выборки в сравнении с исследованиями

в стандартных границах 80,00–125,00% и простым перекрестным дизайном с двумя периодами. Решением данной проблемы может быть использование полного повторного дизайна с четырьмя периодами [4].

Таким образом, решение вопросов планирования и проведения исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном является актуальным.

Цель работы — разработка подходов к планированию исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Для достижения поставленной цели необходимо было оценить принадлежность выбранных ЛП к препаратам с узким терапевтическим диапазоном; выполнить ретроспективный расчет основных фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-t} и времени достижения максимальной концентрации (t_{max}); оценить значения внутрииндивидуальной вариабельности и взвешенной средней внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} , AUC_{0-t} ; проанализировать полученные данные о фармакокинетике и рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности для подготовки унифицированных подходов к проведению исследований препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 33 исследований биоэквивалентности препаратов, которые соответствуют вышеприведенным критериям: вальпроевой кислоты ($n = 9$), карбамазепина ($n = 2$), левотироксина ($n = 2$), такролимуса ($n = 17$), циклоспорина ($n = 3$). Все исследования были с простым перекрестным дизайном в двух периодах, двух последовательностях, при однократном приеме исследуемых препаратов натощак. Проанализированы данные 941 субъектов исследований, т.е. в анализ вошли 3746 наборов данных параметра C_{max} и параметра AUC_{0-t} . Выполнен ретроспективный анализ фармакокинетики (рассчитаны параметры: C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max}). AUC_{0-t} рассчитывали методом трапеций.

¹ Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026107>

ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. М.: Стандартинформ; 2017.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.

² Tacrolimus product-specific bioequivalence guidance. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/tacrolimus-granules-oral-suspension-02-1-mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf

Значения C_{max} и AUC_{0-t} были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (analysis of variance, ANOVA) с целью оценки значений внутрииндивидуальной вариабельности для C_{max} и AUC_{0-t} . В дисперсионный анализ были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: «последовательность», «субъекты», «период», «препарат».

Расчеты фармакокинетических параметров, значений внутрииндивидуальной вариабельности и половых различий были проведены с использованием программ IBM SPSS Statistics 25.0 и Microsoft Office Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина. Указанные препараты могут быть отнесены к препаратам с узким терапевтическим диапазоном, так как их применение в низких дозах связано с развитием серьезных нежелательных реакций; неоптимальные дозы или концентрации препаратов могут привести к недостаточной эффективности; большинство из этих препаратов подлежат терапевтическому лекарственному мониторингу на ос-

нове анализа концентраций действующего вещества и требуют титрации дозы. Это подтверждается данными литературы [5, 6] и рекомендациями зарубежных регуляторных органов³.

Краткое описание проанализированных исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном приведено в таблице 1.

Результаты ретроспективного анализа фармакокинетики и значений внутрииндивидуальной вариабельности препаратов с узким терапевтическим диапазоном представлены в таблице 2.

Анализ представленных данных показал, что препараты вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина не обладают высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, за исключением единичных значений, превышающих 30%, что согласуется с данными литературы о невысокой вариабельности препаратов с узким терапевтическим диапазоном [1, 4].

Для препаратов вальпроевой кислоты и такролимуса количество наблюдений позволило рассчитать взвешенные средние внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{pooled}) параметров C_{max} , AUC_{0-t} . Значения CV_{pooled} C_{max} и AUC_{0-t} такролимуса составили 25,03% (верхняя граница 80% доверительного интервала 25,58%) и 23,52% (верхняя граница 80% доверительного интервала 24,04%) соответственно.

³ Guidance on Valproic acid. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Valproic%20acid_oral%20capsule_RLD%20018081_Final%2008-17.pdf

Draft Guidance on Carbamazepine. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Carbamazepine_oral%20tablet_016608_RV09-15.pdf

Draft Guidance on Levothyroxine Sodium. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Levothyroxine_Sodium%20capsules_NDA%20021924_RC%20Oct%202018.pdf

Draft Guidance on Cyclosporine. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Cyclosporine_Oral%20capsule_RLD%20050715_RV04-16.pdf

Таблица 1. Краткая характеристика проанализированных исследований биоэквивалентности

Table 1. Brief overview of the analysed bioequivalence studies

Наименование препарата Product	№ исследования Study	Доза, мг Dosage, mg	График отбора проб, ч Sampling schedule, h	Период отмывки, сут Wash-out period, days	Количество субъектов Number of subjects
Вальпроевая кислота Valproic acid	1	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
	2	500	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
	3	600	0; 1; 1,5; 2; 3; 6; 9; 24; 48; 58	7	24
	4	300	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
	5	500	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
	6	500	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 24; 36; 48; 72	7	24
	7	500	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 24; 36; 48; 72	7	24
	8	500	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
	9	500	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

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Наименование препарата Product	№ исследования Study	Доза, мг Dosage, mg	График отбора проб, ч Sampling schedule, h	Период отмывки, сут Wash-out period, days	Количество субъектов Number of subjects
Карбамазепин Carbamazepine	1	200	0; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120	10	12
	2	400	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 15; 18; 24; 32; 48; 72; 96; 120; 144	14	18
Левотироксин Levothyroxine	1	100	0; 1; 2; 4; 6; 10; 16; 24; 48; 72; 96; 120; 144	35	24
	2	300	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48	35	18
Такролимус Tacrolimus	1	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
	2	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
	3	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
	4	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
	5	5	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 48; 72; 96; 120	14	24
	6	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
	7	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
	8	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	14	24
	9	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96	14	24
	10	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 168; 192	20	38
	11	5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 6; 9; 12; 24; 48; 72; 120; 168	21	38
	12	5	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168	22	24
	13	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
	14	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
	15	5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 168	14	38
	16	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
	17	1	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 120; 168; 192	20	48
Циклоспорин Cyclosporine	1	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
	2	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
	3	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

Таблица 2. Средние значения фармакокинетических параметров и значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности
 Table 2. Mean pharmacokinetic parameters and intra-individual coefficient of variation values

Наименование препарата Product	№ исследования Study	$C_{max,T}$, нг/мл ng/mL	$C_{max,R}$, нг/мл ng/mL	AUC_{0-T} , нг×ч/мл ng×h/mL	AUC_{0-t} , нг×ч/мл ng×h/mL	$t_{max,T}$, ч h	$t_{max,R}$, ч h	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %
Вальпроевая кислота Valproic acid	1	66,81*	66,48*	1137,56*	1177,36*	3,10*	3,67*	4,37	9,44
	2	51,38	51,58	1006,76	991,36	5,69	7,27	4,83	9,19
	3	66,10**	67,89**	1025,56**	1022,17**	1,92**	1,75**	22,91	12,76
	4	11,6	12,85	356,69	283,19	8,75	6,94	5,27	10,23
	5	17,85	19,13	550,72	603,18	12	8,97	15,61	9,99
	6	24,65	25,29	751,45	732,11	9	7,79	12,47	6,93
	7	38,12	34,65	1147,3	1047,75	10,46	8,42	9,44	8,93
	8	42,13	38,63	1110,79	1135,98	7,25	6,75	10,27	19,09
	9	19,59	18,77	508,6	471,81	9,29	7,88	16,79	8,81
Карбамазепин Carbamazepine	1	4510	4080	239,95	224,24	6	9,08	10,67	16,88
	2	2480	2560	181,53	181,32	31,11	29	6,61	7,49
Карбамазепин-10,11-эпоксид Carbamazepine-10,11-epoxide	1	120	130	8,35	8,57	25,33	19,67	26,79	27,02
	2	160	160	10,28	9,72	39,11	37,78	5,52	12,48
Метаболит левотироксина (трийодтиронин) Т3 Levothyroxine metabolite (triodothyronine) T3	1	8,39	8,43	89,92	87,97	3,67	3,71	35,94	41,19
	2	2,24***	2,47***	69,89***	78,11***	2,42	2,28	16,95	17,47
Левотироксин, Т4 Levothyroxine T4	1	10,08	10,33	626,14	620,54	3,75	4,42	23,67	36,86
	2	146,41***	153,41***	—	4938,34***	2,31	2,06	13,85	—
Такролимус Tacrolimus	1	35,99	38,53	306,08	340,72	1,75	2	21,44	20,01
	2	3,25*****	3,21*****	34,27*****	32,23*****	1,25	1,5	23,34	22,72
	3	39,21	39,25	402,12	388,42	1,5	1,75	27,04	15,19
	4	4,64*****	4,32*****	33,10*****	32,28*****	1,25	1,5	33,3	45,39
	5	25,69	22,15	397,19	398,88	2,23	2,13	16,85	5,48
	6	33,74	31,2	337,29	319,28	1,58	1,68	25,72	20,82
	7	47,1	42,59	338,06	328,16	1,49	1,63	15,95	17,7

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Наименование препарата Product	№ исследо- вания Study	C_{\max} , Т, нг/мл ng/mL	C_{\max} , R, нг/мл ng/mL	AUC_{0-t} , Т, нг×ч/мл ng×h/mL	AUC_{0-t} , R, нг×ч/мл ng×h/mL	t_{\max} , Т, ч h	t_{\max} , R, ч h	CV_{intra} , C_{\max} , %	CV_{intra} , AUC_{0-t} , %	
Такролимус Tacrolimus	8	26,54	26,7	240,22	190,47	1,65	1,54	55,41	70,63	
	9	47,29	39,33	858,78	735,11	2,56	2,65	35,42	36,51	
	10	37,97	30,24	276,63	218,08	1,36	1,34	23,19	31,7	
	11	43,63	42,48	558,76	536,35	1,41	1,4	25,8	25,13	
	12	31,1	33,51	289,34	306,94	1,42	1,67	48,05	33,71	
	13	7,48	6,97	107,81	119,61	4,08	5,61	18,38	19,92	
	14	1,41****	1,27****	22,06****	21,03****	2,22	2,72	16,49	14,94	
	15	26,35	26,93	309,48	301,56	1,88	1,55	24,65	28,03	
	16	35,56	31,67	538,94	531,42	1,91	2,02	25,07	26,4	
	17	5,37****	5,06****	43,31****	44,51****	1,26	1,55	26,74	25,9	
	Циклоспорин Cyclosporine	1	1053,5	1075,79	4274,71	4284,11	1,24	1,29	9,72	9,97
		2	1050,17	1079,25	4084,03	4210,15	1,43	1,45	12,69	8,44
		3	1103,83	1301,5	4437,68	4984,14	1,58	1,5	10,2	8,92

Примечание. C_{\max} — максимальная концентрация препарата в крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; t_{\max} — время достижения максимальной концентрации препарата в крови; Т — исследуемый препарат; R — референтный препарат; Т3 — триiodтиронин; Т4 — левотироксин; «←» — отсутствие данных.

* Значения получены для лекарственной формы с отсроченным высвобождением.

** Значения получены для лекарственной формы немедленного высвобождения.

*** Размерность нмоль/л.

**** В данных исследованиях изучались минимальные дозировки такролимуса (0,5 мг).

Note. C_{\max} —maximum drug concentration in the blood; AUC_{0-t} —area under the “concentration–time” curve in the time interval from time 0 to time t (the last blood sampling time); CV_{intra} —intra-individual

coefficient of variation; t_{\max} —time to reach maximum concentration; Т—test drug; R—reference drug; Т3—triiodothyronine; Т4—levothyroxine; — no data available.

* Values obtained for delayed release formulations.

** Values obtained for immediate release formulations.

*** nmol/L.

**** nmol/h/L.

***** Minimum dosages of tacrolimus (0.5 mg) were used in the study.

Значения CV_{pooled} , C_{max} и AUC_{0-1} вальпроевой кислоты 12,44% (верхняя граница 80% доверительного интервала — 12,94%) и 10,90% (верхняя граница 80% доверительного интервала — 11,34%) соответственно.

Согласно действующим руководствам⁴ граница признания биоэквивалентности для C_{max} и AUC_{0-1} препаратов с узким терапевтическим диапазоном должна быть 90,00–111,11% (для препаратов такролимуса граница признания для параметра C_{max} должна быть 80,00–125,00%) при стандартном дизайне исследований или может быть масштабирована на основании данных вариабельности референтного препарата согласно подходу «биоэквивалентность в среднем с масштабированием границ» (Reference-Scaled Average Bioequivalence, RSABE) [4].

Таким образом, для препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует планировать исследования биоэквивалентности с простым перекрестным дизайном в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов или с полным повторным дизайном в четырех периодах и двух последовательностях приема препаратов, но с учетом более жесткой границы признания. Использование подхода RSABE позволяет незначительно расширить границу признания биоэквивалентности до 80,00–125,00% при условии сопоставимой внутрииндивидуальной вариабельности воспроизведенного и референтного препаратов [3, 4].

Размер выборки в зависимости от используемого дизайна исследования и подхода к оценке биоэквивалентности будет различным. При выборе стандартного дизайна (в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов) выборка должна быть существенно большей по сравнению с другими вариантами дизайна исследования. Использование подхода RSABE или полного повторного дизайна исследования с установленными границами 90,00–111,11% позволяет сократить размер выборки.

В рекомендациях по проведению исследований биоэквивалентности ЛП⁵ перечислен ряд общих требований к определению размера выборки, длительности и периодичности забора крови, длительности периода отмывки, необходимости изучения активных метаболитов, характеристик аналитических методик для определения концентрации препаратов в крови и др. Эти же требования необходи-

мо использовать и в отношении препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Поэтому отечественные рекомендации по планированию исследований препаратов с узким терапевтическим диапазоном были подготовлены с учетом уже существующих требований к планированию и проведению исследований биоэквивалентности.

Выбор референтного препарата необходимо осуществлять согласно данным Государственного реестра лекарственных средств (поиск референтных препаратов для конкретного международного непатентованного наименования) в зависимости от лекарственной формы и дозировки. В таблице 3 указаны референтные препараты для вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина.

Полученные в ходе дисперсионного анализа данные о внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC_{0-1} использованы для ориентировочного расчета размера выборки в «препарат-специфичных» рекомендациях (табл. 3). При определении размера выборки такролимуса и вальпроевой кислоты ориентировались на верхнюю границу доверительного интервала значений CV_{pooled} .

В результате анализа внутрииндивидуальной вариабельности левотироксина выявлена высокая вариабельность параметров AUC_{0-1} и C_{max} для трийодтиронина (Т3) и AUC_{0-1} для левотироксина (Т4) в исследовании № 1. В исследовании № 2 вариабельность обоих фармакокинетических параметров была умеренной. Ранее опубликованные данные по левотироксину не демонстрировали высоких коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности [7]: по параметру C_{max} вариабельность была на уровне 7%, по параметру AUC_{0-1} — 4,5%. Согласно данным FDA, препараты левотироксина также не обладают высокой вариабельностью⁶. Таким образом, можно утверждать, что препараты левотироксина не обладают высокой вариабельностью. Результаты, полученные в исследовании № 1, скорее являются исключением и, по всей видимости, обусловлены не самим действующим веществом, а другими причинами, например такими, как состав или технология производства воспроизведенного препарата. При расчете размера выборки в исследования биоэквивалентности препаратов левотироксина можно рекомендовать ориентироваться на величину CV_{intra} 10–20% (например, 17%, как в исследовании № 2 левотироксина).

⁴ Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026107>

ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. М.: Стандартинформ; 2017.

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.

⁵ Там же.

⁶ Draft Guidance on Levothyroxine Sodium. United States Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Levothyroxine_Sodium%20capsules_NDA%20021924_RC%20Oct%202018.pdf

Таблица 3. «Препарат-специфичные» рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности
Table 3. Product-specific bioequivalence guidance

Наименование препарата Product	Референтный препарат Reference drug	Дизайн Design	Размер выборки* Sample size*	Критерии биоэквивалентности Bioequivalence criteria	Длительность отбора крови, ч Duration of blood sampling, h	Период отмывки, сут Wash-out period, (days)	Биоэвивер для дополнительных дозировок Bioequiver for additional dosages	Метаболит Metabolite	НПКО, нг/мл LLOQ, ng/mL
Вальпровая кислота Valproic acid	Депакин®, Делакин® хроно, Делакин® Хроносфера, Делакин® энтерик 300 Depakine®, Depakine® chrono, Depakine® Chronosphere, Depakine® enteric 300	2×2×2	74	90,00—111,11%	72 для всех ЛФ 72 hours for all formulations	7	+++	—	<0,5—3,4
	Тегретол®, Тегретол® ЦР Tegretol®, Tegretol® CR	2×2×2	122	90,00—111,11%	72 для ЛФ с НВ, 144 ч для ЛФ с МВ 72 hours for immediate release formulations. 144 hours for modified release formulations	10			ЛФ НВ: исходное соединение <175—225; метаболит <5—75 Immediate release formulations: starting compound <175—225; metabolite <5—75
Карбамазепин Carbamazepine	Тегретол®, Тегретол® ЦР Tegretol®, Tegretol® CR	2×2×2	18**	RSABE		14	Не требуется Not required	+	ЛФ МВ: исходное соединение <100—150; метаболит <6,5—10 Modified release formulations: starting compound <100—150; metabolite <6.5—10
		2×2×4	122	90,00—111,11%	72	35	+	+	<0,4—0,5
Левотироксин Levothyroxine	Эутирокс® Euthyrox®	2×2×2	18**	RSABE					
		2×2×4	104	90,00—111,11%	72	14	+	—	<0,075—2,4
Такролимус Tacrolimus	Програф® Prograf®	2×2×2	18**	RSABE					
		2×2×4	46	90,00—111,11%	48	7	+	—	<55
Пиклоспорин Cyclosporine	Сандиммун® Неорал® Sandimmun® Neoral®	2×2×2	14**	RSABE					
		2×2×4	122	90,00—111,11%	72	35	+	+	<0,4—0,5

Примечание. 2×2×2 — простой перекрестный дизайн в двух периодах и двух последовательностях приема двух препаратов; 2×2×4 — перекрестный дизайн в четырех периодах и двух последовательностях приема двух препаратов; RSABE — подход «биоэквивалентность в среднем с масштабированием границ» (Reference-Scaled Average Bioequivalence (RSABE)); ЛФ — лекарственная форма; НВ — немедленное высвобождение; МВ — модифицированное высвобождение; НПКО — нижний предел количественного определения; «+» — процедура «биоэвивер» и/или определение активного метаболита применимы к данному препарату; «—» — активные метаболиты, требующие оценки фармакокинетики, отсутствуют; ** расчеты проведены исходя из предполагаемой точечной оценки 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20%; *** расчеты проведены с учетом полного повторного дизайна исследований;

*** для препаратов с МВ имеются ограничения.

Note. 2×2×2—a simple two-period, two-sequence, two-treatment crossover design; 2×2×4—a four-period, two-sequence, two-treatment crossover design; RSABE—Reference-Scaled Average Bioequivalence; LLOQ—lower limit of quantification; «+»—the bioequiver procedure and/or active metabolite determination are applicable; «—»—active metabolite determination is not applicable;

* calculations are based on the estimated point estimate of 0.95, type I error of 5%, type II error of 20%;

** calculations are based on a full replicate study design;

*** there are limitations for modified release drugs.

Для остальных препаратов при расчете размера выборки можно ориентироваться на максимальные значения CV_{intra} , указанные в таблице 2.

Подходить к выбору временных 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} , величине значений C_{max} и периода полувыведения исходных соединений и активных метаболитов.

Сведения о значениях C_{max} и времени ее достижения представлены в таблице 2. График отбора проб крови должен обеспечить получение нескольких точек для каждого фрагмента кривой — не менее 3 для фазы возрастания концентраций и не менее 5 для ее снижения. При этом в области предполагаемого времени достижения максимальной концентрации необходим частый отбор проб (не менее 3 точек)⁷.

Длительность отбора крови должна составлять не менее 4 периодов полувыведения⁸, для лекарственных форм с немедленным высвобождением длительность была определена согласно рекомендациям к исследованиям биоэквивалентности — 72 часа.

Значения периода отмывки рассчитаны согласно правилу, что длительность интервала между приемом препаратов должна составлять не менее 6 периодов полувыведения⁹. Периоды полувыведения для определения периода отмывки по каждому наименованию рассмотренных препаратов указаны в инструкциях по медицинскому применению референтных препаратов согласно Государственному реестру лекарственных средств¹⁰.

Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном в лекарственных формах с модифицированным высвобождением необходимо осуществлять в соответствии с проектом «Руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением» ЕАЭС¹¹. По умолчанию требуется изучение основной (максимальной) дозировки при приеме натощак, с пищей и при многократном приеме; дополнительных дозировок — при приеме натощак (согласно инструкциям по применению референтных препаратов прием пищи не влияет на фармакокинетику рассматриваемых лекарственных средств). При условии идентичности технологии, места про-

изводства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения в сравнении с биосерией препарата дополнительных исследований *in vivo* не требуется.

В случае лекарственной формы 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.

Как и для большинства ЛП, для препаратов с узким терапевтическим диапазоном рекомендуется использовать в качестве аналитического метода высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрической детекцией или tandemной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь нижнего предела количественного определения (НПКО) не менее 5% от C_{max} . В таблице 3 приведены ориентировочные значения НПКО исходя из минимальных и максимальных значений концентраций вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина.

Результаты ретроспективного анализа и установленные требования к оценке биоэквивалентности ЛП позволили сформировать «препарат-специфичные» рекомендации к планированию исследований биоэквивалентности препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса и циклоспорина (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. На основании ретроспективного анализа исследований биоэквивалентности ряда воспроизведенных препаратов — вальпроевой кислоты, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина — установлено, что эти препараты характеризуются узким терапевтическим диапазоном.

2. Выполнен ретроспективный анализ параметров их фармакокинетики и внутрииндивидуальной вариабельности. На примере этих препаратов предложены унифицированные подходы для планирования исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

⁷ Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания (утверждены Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации 10 августа 2004 г.).

⁸ Там же.

⁹ Там же.

¹⁰ Инструкции по медицинскому применению препаратов Депакин[®], Депакин[®]хроно, Депакин[®]Хроносфера, Депакин[®]энтерик 300, Тегретол[®], Тегретол[®] ЦР, Эутирокс[®], Програф[®], Сандиммун[®] Неорал[®]. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

¹¹ Руководство по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. [http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Documents/Руководство%20по%20изучению%20лп%20с%20модифицированным%20высвобождением%20\(приложение%20№%2010\).pdf](http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Documents/Руководство%20по%20изучению%20лп%20с%20модифицированным%20высвобождением%20(приложение%20№%2010).pdf)

3. При планировании исследований биоэквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном следует оценивать принадлежность лекарственных средств к данной группе препаратов исходя из следующих критериев:

- применение в низких дозах связано с развитием серьезных нежелательных реакций;
- неоптимальные дозы или концентрации препаратов могут привести к недостаточной эффективности;
- препараты подлежат терапевтическому лекарственному мониторингу концентрации действующего вещества в плазме крови и требуют титрации дозы.

4. Планировать исследования биоэквивалентности необходимо с учетом более строгих границ признания биоэквивалентности или использовать подход RSABE, который позволяет масштабировать границу биоэквивалентности в пределах до 80,00–125,00%. При определении размера выборки следует ориентироваться на значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности параметров C_{max} и AUC_{0-t} . Определять схему отбора крови и дли-

тельность периода отмывки следует согласно данным фармакокинетики препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

5. Разработаны рекомендации к планированию исследований биоэквивалентности для воспроизведенных препаратов с узким терапевтическим диапазоном на примере препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, левоти록сина, такролимуса, циклоспорина.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ромодановский ДП, Горячев ДВ. Медицинская экспертиза лекарственных средств с незначительной широтой терапевтического индекса. *Медицинская экспертиза и право*. 2017;(3):28–32. [Romodanovsky DP, Goryachev DV. Medical examination of drugs with a narrow therapeutic index. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo = Medical Examination and Law*. 2017;(3):28–32 (In Russ.)]
2. Кукес ВГ, Берри Д, ред. *Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины*. М.: Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 2013. [Kukes VG, Berry D, eds. *Therapeutic drug monitoring: a personalized medicine tool*. Moscow: International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2013 (In Russ.)]
3. Yu LX, Li BV, eds. *FDA Bioequivalence Standards*. New York: Springer; 2014. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1252-0_1
4. Jiang W, Makhlouf F, Schuirmann DJ, Zhang X, Zheng N, Conner D, et al. A bioequivalence approach for generic narrow therapeutic index drugs: Evaluation of the reference-scaled approach and variability comparison criterion. *AAPS J*. 2015;17(4):891–901. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9753-5>
5. Затолочина КЭ, Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН, Снегирева ИИ, Романов БК, Поливанов ВА, Олефир ЮВ. Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):51–4. [Zatolochina KE, Pasternak EYu, Alyautdin RN, Snegireva II, Romanov BK, Polivanov VA, Olefir YuV. The problem of interchangeability of drugs with narrow therapeutic index. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(8):51–4 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-51-54>
6. Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкробнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):4–10. [Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebneva II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):4–10 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10>
7. Di Girolamo G, Keller GA, de Los Santos AR, Schere D, Gonzalez CD. 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. *Clin Ther*. 2008;30(11):2015–23. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.11.005>

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Ромодановский Дмитрий Павлович, канд. мед. наук. *Dmitry P. Romodanovsky*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2980-4518>

Статья поступила 05.05.2020
После доработки 30.06.2020
Принята к печати 03.09.2020

Article was received 5 May 2020
Revised 30 June 2020
Accepted for publication 3 September 2020