

Оценка фармакокинетики эндогенных соединений на примере препаратов кальция

Н. Н. Еременко, Д. В. Горячев, Е. В. Ших

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

Статья поступила 30.12.2016 г. Принята к печати 29.05.2017 г.

Резюме: В статье представлен анализ данных научной литературы по вопросам проведения фармакокинетических исследований *in vivo* лекарственных препаратов, аналогов эндогенных соединений. Рассмотрены подходы к оценке фармакокинетических параметров лекарственных препаратов кальция. Установлено, что для оценки фармакокинетических параметров лекарственных препаратов, содержащих в своем составе ионы кальция в виде различных солей, необходимо изучение нескольких фармакокинетических параметров: параметры, характеризующих абсорбцию кальция (C_{\max} и AUC с учетом фоновых эндогенных концентраций кальция), гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию данного эндогенного соединения (параметры выведения кальция), а также гормональную регуляцию фосфатно-кальциевого гомеостаза (паратиреоидный гормон).

Ключевые слова: фармакокинетика; клинические исследования *in vivo*; паратгормон; кальций; эндогенные соединения.

Библиографическое описание: Еременко НН, Горячев ДВ, Ших ЕВ. Оценка фармакокинетики эндогенных соединений на примере препаратов кальция. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 104–110.

На сегодняшний день насчитывается большое количество лекарственных препаратов (ЛП), являющихся аналогами эндогенных соединений, в основном это гормоны, ферменты, белки, ионы, витамины, ферменты.

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].

Для оценки фармакокинетики, относительной биодоступности и биоэквивалентности ЛП — аналогов эндогенных соединений, 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.

К эндогенным соединениям также относятся и ЛП, содержащие в своем составе ионы кальция в виде различных солей.

Цель работы — сравнительный анализ подходов к оценке фармакокинетики эндогенных соединений на примере препаратов кальция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы ЛП различных солей кальция в разнообразных лекарственных формах (табл. 1) [2].

По данным ВОЗ [3], препараты кальция имеют код АТХ (анатомо-терапевтически-химическая классификация) А12А (табл. 2).

С учетом интереса к ЛП кальция, обусловленным большим спектром заболеваний, связанных с нарушением обмена кальция в организме, необходимо выработать единые подходы к проведению и оценке

результатов изучения сравнительной фармакокинетики ЛП, содержащих в своем составе ионы кальция в виде различных солей, в том числе с учетом зарубежных рекомендаций, в которых содержится информация по вопросам проведения биоэквивалентности подобных ЛП.

Оценка фармакокинетических параметров ЛП, содержащих в составе соли кальция, осложняется присутствием в организме фоновых эндогенных концентраций кальция.

Различают несколько видов фоновых линий эндогенных концентраций. Для препаратов кальция характерен так называемый «непредсказуемо нестабильный» вид базовой линии концентраций (рис. 1) эндогенных веществ [4–6]. Данный вид базовой линии может наблюдаться в двух случаях:

– реагирование по типу «обратной связи» — организм пытается контролировать концентрации эндогенных веществ и уменьшает синтез эндогенного вещества в ответ на введение экзогенного;

– стабилизация концентраций вследствие гомеостаза; существующие гомеостатические механизмы поддержания уровня некоторых эндогенных веществ в пределах физиологической нормы не допускают изменения концентрации до токсичного уровня. Это утверждение относится к ряду ионов (калия, кальция, магния, железа и алюминия), глутамину, L-карнитину и некоторым витаминам (D2, D3 и B12) [7].

В некоторых случаях применение даже большого количества ЛП — аналога эндогенных соединений — не изменяет гомеостатического равновесия эндогенного вещества и приводит к незначительному повышению его концентрации в крови, тем самым усложняя оценку фармакокинетики подобных ЛП [7].

Одним из основных изучаемых фармакокинетических параметров, который определяется в клини-

ческом исследовании фармакокинетики и на основании которого традиционно делается вывод о сравнительной биодоступности и биоэквивалентности

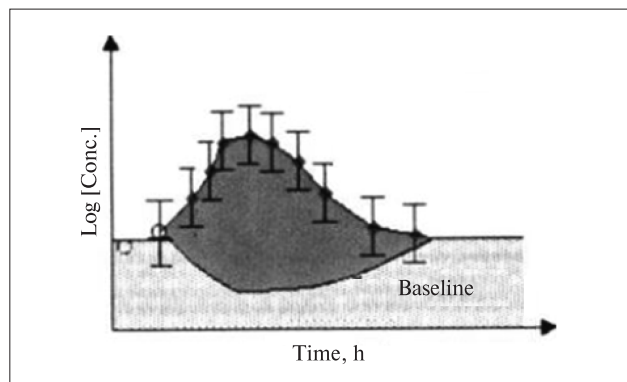


Рис. 1. Виды базовых линии концентраций эндогенных веществ. «Непредсказуемо нестабильная базовая линия»

препаратов, является площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» вещества (AUC). Поскольку эндогенные вещества присутствуют в организме в определенных базовых (фоновых) концентрациях, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» эндогенного вещества состоит из суммы его базовой концентрации (baseline) и экзогенной концентрации.

Учитывая высокий эндогенный уровень кальция и волнообразное колебание его после приема ЛП, содержащего кальций, в клинических исследованиях необходимо предусматривать расчет фармакокинетических параметров с учетом (вычетом) эндогенного уровня, что согласуется с рядом зарубежных и отечественных руководств: Руководством Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [8], Руководством Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) [9], «Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» Евразийской экономической комиссии [10], «Руководством по экспертизе лекарственных средств» [11].

В настоящее время изучению фармакокинетики ЛП, содержащих ионы кальция, посвящен ряд исследований, в которых освещены разные подходы и изучены различные параметры фармакокинетики. Суммируя имеющийся научный опыт, целесообразно составить план комплексного изучения фармакокинетики подобных препаратов.

Таблица 1

**СПИСОК СОЛЕЙ КАЛЬЦИЯ
В СОСТАВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ [2]**

Соль кальция	Форма выпуска
Кальция глюконат (calcium gluconate)	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Таблетки. Таблетки шипучие. Таблетки жевательные
Кальция глицерофосфат (calcium glycerylphosphate)	Таблетки 200 мг
Кальция добезилат	Капсулы 500 мг
Кальция карбонат (calcium carbonate)	Таблетки шипучие 1,25 г и 4,2 г. Таблетки жевательные (с лимонным вкусом) 250 мг
Кальция фосфат (calcium phosphate)	Вспомогательное вещество — порошок
Кальция фолинат (calcium folinate)	Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
Кальция хлорид (calcium chloride)	Раствор для внутривенного введения. Концентрат для приготовления раствора для инфузий
Кальция карбонат + колекальциферол	Таблетки жевательные. Таблетки жевательные (мятные). Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Кальция карбонат + кальция лактоглюконат	Таблетки шипучие
Кальция глюконат + Мафенид + Натрия алгинат + Фенозановая кислота	Губка
Кальция глюконат + Натрия алгинат + Нитрофура	Губка

Таблица 2

КОД АТХ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ [3]

Код АТХ	Название	Доза	Путь введения
A	Пищеварительный тракт и метаболизм (ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM)		
A12	Минеральные добавки (MINERAL SUPPLEMENTS)		
A12A	Кальций (CALCIUM)		
A12AA	Кальций (Calcium)		
A12AA01	calcium phosphate	2 г	Оральный
A12AA02	calcium gluconate	2,75 г	Парентеральный
A12AA03	calcium gluconate	3 г	Оральный/ парентеральный
A12AA04	calcium carbonate	3 г	Оральный
A12AA05	calcium lactate	2 г	Оральный
A12AA06	calcium lactate gluconate	3 г	Оральный
A12AA07	calcium chloride	0,2 г	Парентеральный
A12AA08	calcium glycerylphosphate		
A12AA09	calcium citrate lysine complex	0,5 г	Оральный
A12AA10	calcium glucoheptonate	3 г	Оральный
A12AA11	calcium pangamate		
A12AA13	calcium citrate		
A12AA20	calcium (different salts in combination)	0,5 г	Оральный
A12AA30	calcium laevulate	1 г	Парентеральный

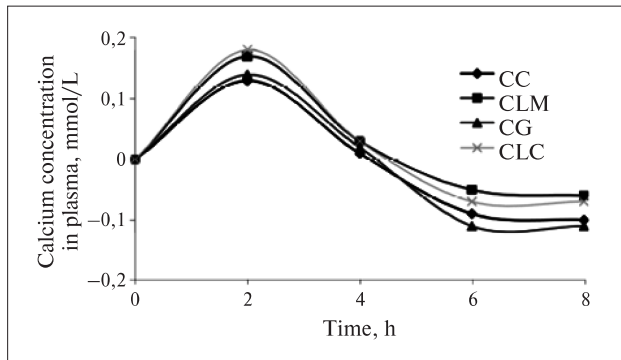


Рис. 2. Изменение концентрации общего кальция в сыворотке крови в течение 8 часов после приема препаратов кальция различных солей [12]

В клиническом исследовании [12], целью которого было сравнение биодоступности четырех ЛП, содержащих в своем составе различные соли кальция (кальция карбонат, кальция глюконат, кальция лактат малат и кальция лактат цитрат), принимали участие здоровые добровольцы-мужчины. После однократного приема препаратов, содержащих 500 мг кальция, проводили забор крови для определения концентрации кальция в сыворотке крови. Пробы крови отбирали до приема препаратов и через 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после приема препаратов кальция. Максимальное значение концентрации общего кальция (C_{max}) и значение площади под кривой «концентрация кальция–время» (AUC) в сыворотке крови для каждого изучаемого препарата были рассчитаны путем вычитания значения, полученного при взятии нулевой точки (до приема препарата), от максимального значения зарегистрированного после получения изучаемой дозы. Результаты проведенного клинического исследования [12] показали, что в зависимости от соли кальция, которая содержится в ЛП, из препаратов высвобождается различное количество кальция, изучаемые препараты различаются по растворимости, а, следовательно, и по биодоступности и по фармакокинетическим параметрам (C_{max} и AUC) (табл. 3, рис. 2).

В другом клиническом исследовании [13] с участием здоровых добровольцев изучались ЛП пяти различных солей кальция (кальция карбонат, кальция глюконат, кальция цитрат, кальция пидолат, кальция гидроксиапатитный комплекс) в сравнении с плацебо. После однократного приема препаратов, содержащих кальций, проводили забор крови для определения концентрации кальция в сыворотке крови. Пробы крови отбирали до приема препаратов и через

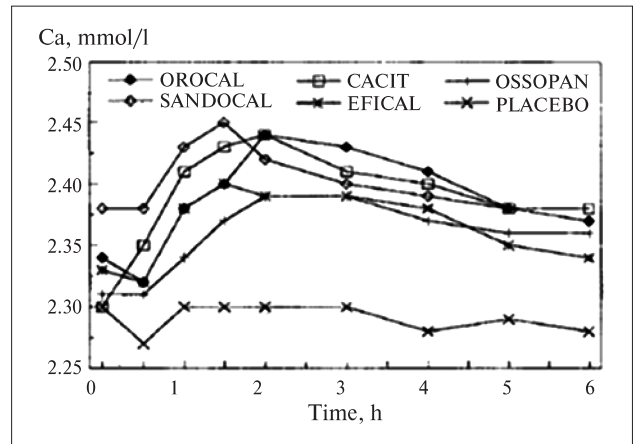


Рис. 3. Средние значения концентрации кальция в сыворотке крови в течение 6 часов после приема препаратов кальция различных солей [13]

30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 и 360 мин после приема препаратов кальция. Для каждого изучаемого препарата определялись статистически значимые изменения площади под кривой «концентрация кальция–время» (AUC) в каждой точке забора крови по сравнению с фоновыми значениями концентрации, при использовании поправки Бонферони для множественных сравнений [14]. В ходе исследования наблюдалось изменение концентрации общего кальция в сыворотке крови в течение 6 часов после приема препаратов кальция различных солей (табл. 4, рис. 3). Было отмечено, что применение всех изучаемых ЛП вызывало значительное увеличение концентрации кальция в сыворотке крови, однако это увеличение было статистически различным в зависимости от изучаемой соли кальция [13].

Таким образом, при планировании сравнительных клинических исследований для изучения фармакокинетики ЛП, содержащих ионы кальция, особое внимание необходимо обращать на соли кальция, которые содержатся в изучаемом препарате (табл. 1) [2].

Для комплексной оценки фармакокинетики ЛП, содержащих в своем составе соли кальция, помимо определения концентрации кальция в сыворотке крови, необходимо учитывать существующие гомеостатические механизмы, которые поддерживают уровень кальция в пределах физиологической нормы [15]. Так, рациональным является изучение выведения кальция с мочой для оценки соотношения кальция и креатинина, которое должно сохраняться в пределах физиологической нормы [15].

Таблица 3

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КАЛЬЦИЯ ЧЕТЫРЕХ РАЗЛИЧНЫХ СОЛЕЙ [12]

Соль кальция (в том числе смешанные соли)	Концентрация кальция (C_{max})	AUC 0–8 ч (ммоль/л·ч)	iPTH 0–8 ч (пмоль/л·ч)	Растворимость в воде/яблочном соке (21 °С)	Максимальная растворимость Ca/100 мл H ₂ O // Ca/100 мл в яблочном соке
CLM (кальция лактат малат)	18,1 %	0,24±0,95	-5,82±5,44	115/110 г/л	2082 мг//1991 мг
CLC (кальция лактат цитрат)	16,2 %	0,21±0,79	-7,17±4,59	98/80 г/л	1588 мг//1296 мг
CC (кальция карбонат)	40,0 %	0,07±1,28	-6,15±5,18	0,014/3,0 г/л	0,56 мг//120 мг
CG (кальция глюконат)	9,0 %	-0,36±1,87	-4,29±5,54	30/50 г/л	270 мг// 450 мг

Примечание: AUC — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время»; iPTH — интактный паратиреодный гормон.

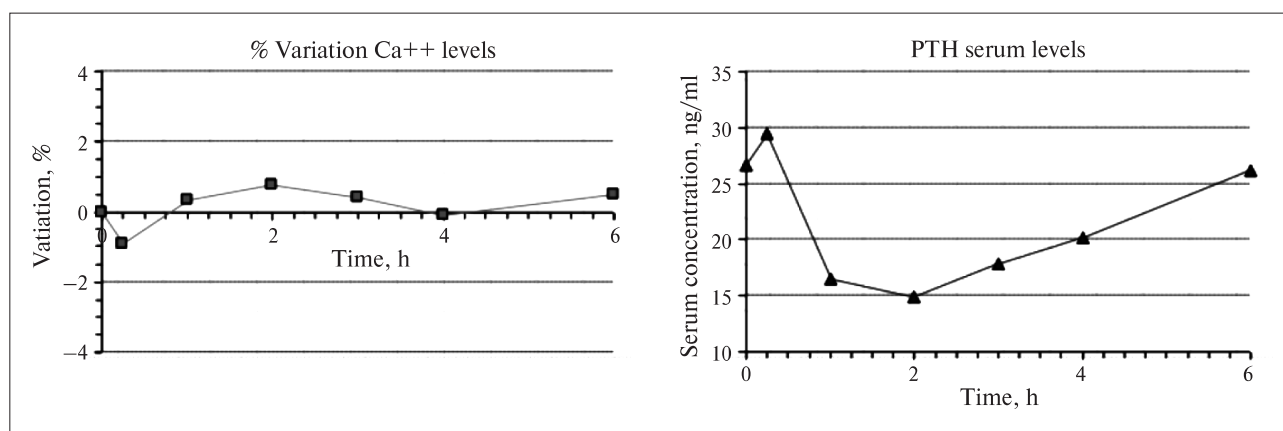


Рис. 4. Фармакодинамика и фармакокинетика: всасывание кальция и ПТГ [15, 16]

Следующим параметром изучения фармакокинетики ЛП, содержащих в своем составе соли кальция, является изучение изменения уровня паратиреоидного гормона (ПТГ). Это обусловлено тем, что iPTH (интактный паратгормон) — один из главных гормонов, регулирующих фосфатно-кальциевый гомеостаз. Основная функция ПТГ и, в то же время, важный стимулятор его секреции — концентрация ионизированного кальция (Ca^{2+}) в сыворотке крови. Механизм действия ПТГ складывается из нескольких моментов: усиление реабсорбции кальция в почках и, как следствие, снижение его выведения с мочой; повышение активности ренальной α -гидроксилазы и стимуляция синтеза $1,25(OH)_2D_3$ (таким образом ПТГ опосредовано оптимизирует всасывание кальция в тонком кишечнике); увеличение потери фосфата с мочой и снижение уровня фосфата крови. Кроме того, снижение концентрации ПТГ после приема ЛП, содержащего кальций, является проявлением биологически значимого эффекта и широко используется за рубежом в качестве критерия эф-

фективности при регистрации ЛП, содержащих кальций [16, 17] (рис. 4).

В клинических исследованиях [12, 13], помимо определения концентрации кальция в сыворотке крови, изучался и уровень ПТГ в сыворотке крови здоровых добровольцев-мужчин после приема ЛП, содержащих кальций. Для ПТГ в сыворотке крови определялись статистически значимые изменения параметра в каждой точке забора крови по сравнению с фоновыми значениями концентрации [14], поскольку известно, что уровень ПТГ подвержен циркадному ритму [18]. В ходе исследований было отмечено изменение концентрации ПТГ в сыворотке крови здоровых добровольцев-мужчин в течение 8 часов после приема ЛП различных солей кальция (табл. 3, рис. 5) [12] и в течение 6 часов после приема ЛП различных солей кальция (табл. 4, рис. 6) [13], а именно значительное снижение ПТГ. Однако необходимо обратить внимание на существенные различия, которые наблюдаются в снижении значения ПТГ в зависимости от изучаемой соли кальция (табл. 3, 4 и рис. 5, 6).

Таблица 4

СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТКИ КАЛЬЦИЯ (CALCIUM) И ПАРАТГОРМОНА (PTH) У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (N = 18) ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ [13]

TREATMENT	CALCIUM		PTH	
	До применения препарата normal range (2,15–2,55) (ммоль/л)	После применения препарата AUC (ммоль/л·мин) 0–360	До применения препарата normal range (10–65) (пг/мл)	После применения препарата AUC (пг/мл·мин) 0–360
	m±sem		m±sem	
Кальция карбонат OROCAL®	2,34±0,034	934,8 ^a ±9,14	18,55±1,897	4705 ^a ±359,5
Кальция глюконат SANDOCAL®	2,38±0,039	936,9 ^a ±10,31	19,22±2,216	5193 ^{a,b} ±425,1
Кальция цитрат CACIT®	2,30±0,027	935,6 ^a ±9,53	18,39±1,619	4769 ^a ±334,8
Кальция пидолат EFICAL®	2,33±0,036	924,9 ^a ±10,82	22,80±3,425	5423 ^{a,b} ±694,1
Гидроксиапатитный комплекс OSSOPAN®	2,31±0,034	922,4 ^a ±12,77	20,90±2,614	6070 ^{a,b} ±508,5
Плацибо VEHICLE	2,30±0,023	893,8 ^b ±7,55	20,78±2,263	80,19,5 ^b ±829

Примечание: a: $p < 0,05$ vs VEHICLE; b: $p > 0,05$ vs VEHICLE.

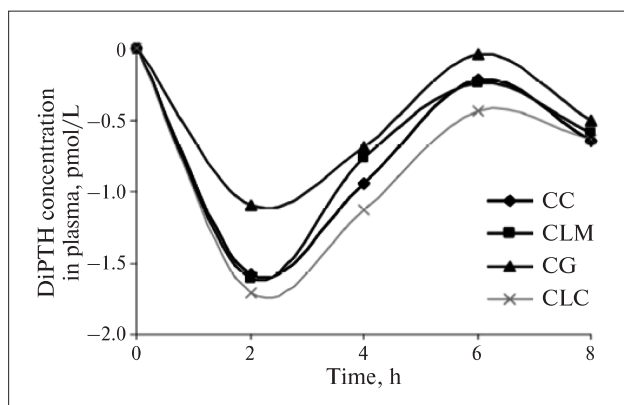


Рис. 5. Изменение концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке крови в течение 8 часов после приема препаратов кальция различных солей [12]

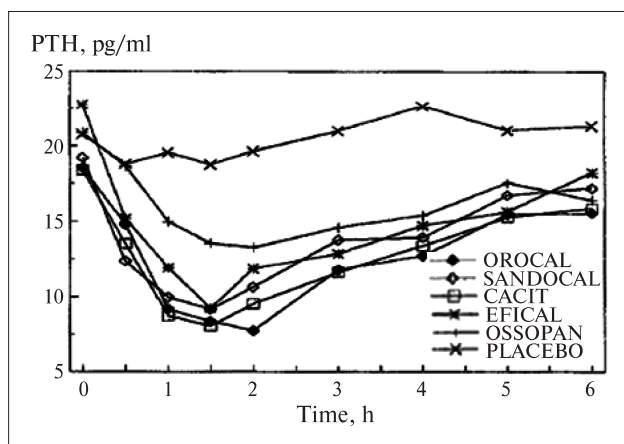


Рис. 6. Средние значения концентрации паратиреоидного гормона в сыворотки крови в течение 6 часов после приема препаратов кальция различных солей [13]

Поскольку в данных исследованиях [12, 13] принимали участие только мужчины, полученные результаты трудно экстраполировать на другие популяции, например, на женщин в постменопаузе, так как известно, что сывороточные концентрации общего кальция и содержание ПТГ находятся под влиянием эстрогенов [19–21]. Однако, результаты, полученные в данных клинических исследованиях [12, 13], сходны с описанными в научной литературе [22–29].

В отношении ЛП — аналогов эндогенных соединений — в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют нормативно-правовые акты, которые регулируют правила проведения фармакокинетических исследований *in vivo* для конкретных ЛП — аналогов эндогенных соединений [1]. При изучении фармакокинетики ЛП, содержащих в своем составе различные соли кальция, следует руководствоваться имеющейся научной литературой, опытом проведения подобных клинических исследований, комплексно оценивая параметры фармакокинетики, гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию кальция, и его гормональную регуляцию — паратиреоидный гормон.

ВЫВОДЫ

Для оценки фармакокинетических параметров ЛП, содержащих в своем составе ионы кальция в виде различных солей, необходимо изучение нескольких параметров фармакокинетики: параметры, характеризующие абсорбцию кальция (C_{max} и AUC с учетом фоновых эндогенных концентраций кальция), гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию данного эндогенного соединения (параметры выведения кальция), а также гормональную регуляцию фосфатно-кальциевого гомеостаза (паратиреоидный гормон).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адонин ВК, Ромодановский ДП, Ниязов РР. Особенности проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов — аналогов эндогенных соединений. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 3–8.
2. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
3. ATC/DDD Index 2017. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code.
4. Colucci P, Pasternyk-Di Marco M, Potvinand D, Ducharme MP. Bioequivalence Assessment of Endogenous Drug Substances: Pharmacokinetics and Statistical Evaluation. In: Generic Drug Product Development: Bioequivalence; 2007. P. 233–56.
5. Dissanayake S. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. Br Journal Clinical Pharmacology 2010; 69(3): 238–44.
6. Gabrielsson J, Weiner, D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic data analysis: Concepts and applications. Available from: <http://bit.ly/cikale4>.
7. Kressel G, Wolters M, Hahn A. Bioavailability and Solubility of Different Calcium-Salts as a Basis for Calcium Enrichment of Beverages. Food and Nutrition Sciences 2010; (1): 53–8.
8. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. Available from: <https://goo.gl/de2Xjs>.
9. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration. Available from: <https://goo.gl/ikROcx>.
10. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Совет Евразийской экономической комиссии. Решение от 3 ноября 2016 г. № 85. Available from: <https://goo.gl/BBDIFk>.
11. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013.
12. Kressel G, Wolters M, Hahn A. Bioavailability and Solubility of Different Calcium-Salts as a Basis for Calcium Enrichment of Beverages. Food and Nutrition Sciences 2010; (1): 53–8.
13. Deroisy R, Zartarian M, Meurmans L, Nelissens N, Micheletti MC, Albert A, Reginster JY. Acute hormone intake of changes in serum calcium and parathyroid circulating levels induced by the oral five currently available calcium salts in healthy male volunteers. Clinical Rheumatology 1997, 16(3): 249–53. Available from: <https://goo.gl/93Cm40>.
14. Godfrey K. Statistics in practice: comparing the means of several groups. N Engl J Med. 1985; 313(23): 1450–6.
15. Dissanayake S. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. Br J Clin Pharmacol. 2010; 69(3): 238–44.
16. Marzo A. Master Universitario di II Livello Ricerca e Sviluppo Pre-Clinico e Clinico del Farmaco Modulo 4. Sviluppo Clinico dei Farmaci Chieti, 14–15 novembre 2013.
17. Marzo A. Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions. Pharmacol Res. 1999; 40(4): 357–68.
18. El-Hajj Fuleihan G, Klerman EB, Brown EN, Choe Y, Brown EM, Czeisler CA. The Parathyroid Hormone Circadian Rhythm Is Truly Endogenous — A General Clinical Research Center Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82(1): 281–6.

19. Jacono JJ, Robertson JM. The Effects of Estrogen, Progesterone, and Ionized Calcium on Seizures during the Menstrual Cycle of Epileptic Women. *Epilepsia* 1987; 28(5): 571–7.
20. Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK. Calcium-Regulating Hormones during the Menstrual Cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1978; 47(3): 626–32.
21. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Pak CYC. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Two Calcium Supplements in Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 40(11): 1237–44.
22. Ekman M, Reizenstein R, Teigen SW, Ronneberg R. Comparative absorption of calcium from carbonate tablets, lactogluconate/carbonate effervescent tablet and chloride solution. *Bone* 1991; 12(2): 93–7.
23. Need AG, Horowitz M, Philcox JC, Nordin BEC. Biochemical effects of a calcium supplement in osteoporotic postmenopausal women with normal absorption and malabsorption of calcium. *Miner Electrolyte Metab.* 1987; 13(2): 112–6.
24. Nicar MJ, Pak CY. Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; 61(2): 391–3.
25. Reginster JY, Denis D, Albert A, Gaspar S, Heynen G, Deroisy R, Franchimont R. Influence of the nature of calcium salts on serum calcium, phosphorus, calcitonin, growth hormone, and somatomedin C. *Res Exp Med.* 1988; 188(2): 131–7.
26. Reginster JY, Denis D, Bartsch V, Deroisy R, Zegels B, Franchimont P. Acute biochemical variation induced by four different calcium salts in healthy male volunteers. *Osteoporos Int.* 1993; 3(5): 271–5.
27. Reid IR, Schooler BA, Hannan SE, Ibbertson HK. The acute biochemical effects of four proprietary calcium preparations. *Aust N Z J Med.* 1986; 16(2): 193–7.
28. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med.* 1987; 317(9): 532–6.
29. Woo J, Swaminathan R, Lau E, Mac Donald D, Pang CP, Nordin BEC. Biochemical effects of a single dose of oral calcium on bone metabolism in elderly Chinese women. *Calcif Tissue Int.* 1991; 48: 157–60.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
 Еременко Наталья Николаевна. Главный эксперт управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.
 Горячев Дмитрий Владимирович. Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.
 Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Еременко Наталья Николаевна; Eremenko@expmed.ru

EVALUATION OF ENDOGENOUS COMPOUNDS PHARMACOKINETICS AS ILLUSTRATED BY CALCIUM

N. N. Eremenko, D. V. Goryachev, E. V. Shikh

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation,
 Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The article reviews scientific literature on the conduct of *in vivo* pharmacokinetic studies of drugs that are similar to endogenous compounds. It summarises approaches to pharmacokinetic evaluation of calcium drugs. It was demonstrated that the pharmacokinetic evaluation of drugs containing calcium ions in the form of various salts requires assessment of several parameters: parameters indicative of calcium absorption (C_{max} and AUC with due regard to baseline concentrations of endogenous calcium), homeostatic mechanisms which regulate the concentration of this endogenous compound (calcium excretion parameters) and hormonal regulation of phosphate and calcium homeostasis (parathyroid hormone).

Key words: pharmacokinetics; clinical studies *in vivo*; parathormone; calcium; endogenous compounds.

For citation: Eremenko NN, Goryachev DV, Shikh EV. Evaluation of endogenous compounds pharmacokinetics as illustrated by calcium. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7(2): 104–110.

REFERENCES

1. Adonin VK, Romodanovskiy DP, Niyazov RR. Specific features of the bioequivalence study of drugs — analogs of endogenous compounds. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2015; (3): 3–8 (in Russian).
2. State Register of medicines. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (in Russian).
3. ATC/DDD Index 2017. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code.
4. Colucci P, Pasternyk-Di Marco M, Potvinand D, Ducharme MP. Bioequivalence Assessment of Endogenous Drug Substances: Pharmacokinetics and Statistical Evaluation. In: *Generic Drug Product Development: Bioequivalence*; 2007. P. 233–56.
5. Dissanayake S. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. *Br Journal Clinical Pharmacology* 2010; 69(3): 238–44.
6. Gabrielsson J, Weiner, D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic data analysis: Concepts and applications. Available from: <http://bit.ly/cikale4>.
7. Kressel G, Wolters M, Hahn A. Bioavailability and Solubility of Different Calcium-Salts as a Basis for Calcium Enrichment of Beverages. *Food and Nutrition Sciences* 2010; (1): 53–8.
8. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. Available from: <https://goo.gl/de2Xjs>.

9. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration. Available from: <https://goo.gl/ikR0cx>.
10. On the adoption of Rules for carrying out bioequivalence studies of medicinal products in the Euroasian Economic Union. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision of 3 November 2016 No. 85. Available from: <https://goo.gl/BBDIFk> (in Russian).
11. Guidance on evaluation of medicines. Vol. I. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).
12. Kressel G, Wolters M, Hahn A. Bioavailability and Solubility of Different Calcium-Salts as a Basis for Calcium Enrichment of Beverages. *Food and Nutrition Sciences* 2010; (1): 53–8.
13. Deroisy R, Zartarian M, Meurmans L, Nelissens N, Micheletti MC, Albert A, Reginster JY. Acute hormone intake of changes in serum calcium and parathyroid circulating levels induced by the oral five currently available calcium salts in healthy male volunteers. *Clinical Rheumatology* 1997, 16(3): 249–53. Available from: <https://goo.gl/93Cm40>.
14. Godfrey K. Statistics in practice: comparing the means of several groups. *N Engl J Med*. 1985; 313(23): 1450–6.
15. Dissanayake S. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69(3): 238–44.
16. Marzo A. Master Universitario di Il Livello Ricerca e Sviluppo Pre-Clinico e Clinico del Farmaco Modulo 4. Sviluppo Clinico dei Farmaci Chieti, 14–15 novembre 2013.
17. Marzo A. Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions. *Pharmacol Res*. 1999; 40(4): 357–68.
18. El-Hajj Fuleihan G, Klerman EB, Brown EN, Choe Y, Brown EM, Czeisler CA. The Parathyroid Hormone Circadian Rhythm Is Truly Endogenous — A General Clinical Research Center Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82(1): 281–6.
19. Jacono JJ, Robertson JM. The Effects of Estrogen, Progesterone, and Ionized Calcium on Seizures during the Menstrual Cycle of Epileptic Women. *Epilepsia* 1987; 28(5): 571–7.
20. Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK. Calcium-Regulating Hormones during the Menstrual Cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1978; 47(3): 626–32.
21. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Pak CYC. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Two Calcium Supplements in Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 40(11): 1237–44.
22. Ekman M, Reizenstein R, Teigen SW, Ronneberg R. Comparative absorption of calcium from carbonate tablets, lactogluconate/carbonate effervescent tablet and chloride solution. *Bone* 1991; 12(2): 93–7.
23. Need AG, Horowitz M, Philcox JC, Nordin BEC. Biochemical effects of a calcium supplement in osteoporotic postmenopausal women with normal absorption and malabsorption of calcium. *Miner Electrolyte Metab*. 1987; 13(2): 112–6.
24. Nicar MJ, Pak CY. Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; 61(2): 391–3.
25. Reginster JY, Denis D, Albert A, Gaspar S, Heynen G, Deroisy R, Franchimont R. Influence of the nature of calcium salts on serum calcium, phosphorus, calcitonin, growth hormone, and somatomedin C. *Res Exp Med*. 1988; 188(2): 131–7.
26. Reginster JY, Denis D, Bartsch V, Deroisy R, Zegels B, Franchimont P. Acute biochemical variation induced by four different calcium salts in healthy male volunteers. *Osteoporos Int*. 1993; 3(5): 271–5.
27. Reid IR, Schooler BA, Hannan SE, Ibbertson HK. The acute biochemical effects of four proprietary calcium preparations. *Aust N Z J Med*. 1986; 16(2): 193–7.
28. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med*. 1987; 317(9): 532–6.
29. Woo J, Swaminathan R, Lau E, Mac Donald D, Pang CP, Nordin BEC. Biochemical effects of a single dose of oral calcium on bone metabolism in elderly Chinese women. *Calcif Tissue Int*. 1991; 48: 157–60.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Eremenko NN. Chief expert of the Division No. 1 for Medicinal Products' Evaluation of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences.

Goryachev DV. Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences.

Shikh EV. Leading research associate of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

CONTACT E-MAIL

Eremenko Natalia Nikolaevna; Eremenko@expmed.ru