

# Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств

Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ  
от 10.08.2004 г.

## Авторы:

д.т.н. И.Б. Бондарева, проф. В.Б. Герасимов, д.м.н. А.П. Дрожжин, проф. В.П. Жердев, к.б.н. Г.Б. Колыванов, к.ф.н. С.Н. Кондратенко, акад. РАМН В.Г. Кукес, проф. М.В. Леонова, к.ф.н. А.А. Литвин, к.б.н. А.С. Насонов, с.н.с. Ю.А. Портной, д.ф.н. Г.В. Раменская, к.б.н. Д.В. Рейхарт, к.м.н. А.С. Румянцев, к.м.н. А.Ю. Савченко, проф. А.К. Сариев, д.б.н. А.В. Соколов, проф. А.К. Стародубцев, к.м.н. Е.А. Топорова, проф. А.А. Фирсов, член-корр. РАМН В.П. Фисенко, проф. В.В. Чельцов, к.х.н. В.В. Чистяков, д.м.н. Е.В. Ших

## Рецензенты:

акад. РАМН Ф.И. Комаров, акад. РАМН С.Б. Середенин, акад. РАМН Р.Г. Глушков

## Ответственные за выпуск:

акад. РАМН В.Г. Кукес, проф. А.А. Фирсов, проф. В.П. Жердев, проф. А.К. Стародубцев

Список обозначений			
<b>AUC</b>	– площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время»;	$f$	– относительная степень всасывания лекарственного средства, определяемая отношением $AUC_{t,T}/AUC_{t,R}$ или $AUC_{\tau,ss,T}/AUC_{\tau,ss,R}$ ;
<b>AUC<sub>t</sub></b>	– площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала;	$f'$	– отношение $C_{max,T}/C_{max,R}$ ;
<b>AUC<sub>∞</sub></b>	– площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в интервале времени от 0 до ∞;	$K_{el}$	– константа элиминации лекарственного средства;
<b>AUC<sub>τ,ss</sub></b>	– площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в пределах интервала дозирования в стационарных условиях (ss) при многократном введении лекарственного средства;	<b>R</b>	– препарат сравнения;
<b>C</b>	– концентрация действующего вещества;	<b>T</b>	– исследуемый препарат;
<b>C<sub>max</sub></b>	– максимальная концентрация действующего вещества;	<b>t</b>	– время от момента приема (введения) лекарственного препарата;
<b>C<sub>min</sub></b>	– минимальная концентрация действующего вещества;	$t_{max}$	– время достижения максимальной концентрации действующего вещества;
<b>C<sub>ss</sub></b>	– средняя концентрация действующего вещества в стационарных условиях;	$T_{1/2}$	– период полувыведения лекарственного средства;
<b>C<sub>t</sub></b>	– концентрация действующего вещества в момент t;	$T > C_{ss}$	– период времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает $C_{ss}$ ;
<b>CV</b>	– коэффициент вариации;	$T > 75\%C_{max}$	– период времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает 75% от $C_{max}$ ;
<b>f</b>	– относительная степень всасывания (относительная биодоступность) лекарственного средства, определяемая отношением $AUC_{\infty,T}/AUC_{\infty,R}$ ;	$\mu_T$	– генеральное среднее показателя для исследуемого препарата;
		$\mu_R$	– генеральное среднее показателя для препарата сравнения;
		$\sigma^2$	– средний квадрат «ошибки», или остаточная внутрииндивидуальная вариация;
		$\tau$	– интервал дозирования.

## Введение

Оценка биоэквивалентности («фармакокинетической эквивалентности») лекарственных средств является основным видом медико-биологического контроля воспроизведенных (генерических) лекарственных средств, не отличающихся лекарственной формой и содержанием действующих веществ от соответствующих оригинальных лекарственных средств. Исследования биоэквивалентности позволяют сделать

обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований.

Настоящие методические указания разработаны в соответствии со ст. 21 Конституции Российской Федерации, Федеральным законом «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 №86-ФЗ, Федеральным законом «О техническом регулировании» от 27.12.02 №184-ФЗ, Правилами клинической практики в Российской

Федерации (утверждены приказом Минздрава России от 19.06.2003 №266), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (редакция, одобренная 52 сессией Генеральной ассамблеи в Эдинбурге, Шотландия, 2000).

В настоящей редакции методических указаний уточнены формы лекарственных средств, для которых проводятся исследования биоэквивалентности, методики исследования биоэквивалентности и принципы анализа фармакокинетических данных при многократном введении лекарственных средств, процедура статистической оценки результатов исследования биоэквивалентности и т.д.

## 1. Терминология

### Биодоступность

*Биодоступность отражает количество неизменного действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания) относительно исходной дозы лекарственного средства.*

### Биоэквивалентность

*Два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного средства.*

Исследования биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) не рассматриваются как альтернатива испытаниям фармацевтической эквивалентности - эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств по качественному и количественному составу, оцениваемой по фармакопейным тестам, поскольку фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. Вместе с тем, исследования биоэквивалентности предполагают, что фармакокинетически эквивалентные (биоэквивалентные) оригиналу воспроизведенные лекарственные средства обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии, т.е. что они являются терапевтическими эквивалентами.

## 2. Объекты исследований

Объектами исследований биоэквивалентности являются воспроизведенные лекарственные средства, предназначенные для приема внутрь, кожной аппликации, ректального введения, при условии, что их действие опосредовано появлением действующего вещества в системном кровотоке. Оценка биоэквивалентности проводится для всех лекарственных форм пролонгированного действия; форм, обеспечивающих немедленное высвобождение лекарственного средства при приеме внутрь (таблетки, капсулы, суспензии и др., за исключением растворов); трансдермальных терапевтических систем; ректальных и вагинальных суппозиторий, а также комбинированных лекарственных препаратов (по основным компонентам). Исследования биоэквивалентности не проводятся для лека-

рственных средств, предназначенных для введения путем ингаляции.

В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующее оригинальное лекарственное средство, зарегистрированное в Российской Федерации.

Содержание действующего вещества в исследуемом лекарственном средстве и препарате сравнения не должно отличаться более чем на 5%.

## 3. Испытуемые

Оценка биоэквивалентности всех лекарственных средств, за исключением психотропных и средств, применяемых при ВИЧ-инфекции, проводится на здоровых добровольцах. Соответствующие исследования психотропных средств, а также средств, применяемых при ВИЧ-инфекциях, могут выполняться на психически больных в период ремиссии заболевания и ВИЧ-инфицированных.

В случае, если после однократного приема лекарственного средства высока вероятность возникновения серьезных побочных эффектов, исследования по биоэквивалентности могут быть заменены оценкой относительной биодоступности препарата на крупных лабораторных животных (Приложение 5).

### 3.1. Критерии включения добровольцев в исследование

В качестве здоровых добровольцев могут привлекаться лица обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет, отвечающие следующим критериям:

- верифицированный диагноз: «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования;
- масса тела не выходит за пределы  $\pm 15\%$  по весо-ростовому индексу Кетле;
- для женщин - отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; в случае использования гормональных контрацептивов, они должны быть отменены не менее, чем за 2 месяца до начала исследования.

### 3.2. Критерии исключения добровольцев из исследований:

- отягощенный аллергологический анамнез;
- лекарственная непереносимость;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной системы, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови;
- хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии);
- острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до начала исследования;
- регулярный прием лекарственных препаратов менее чем за 2 недели до начала исследования;
- прием лекарственных препаратов, оказывающих

- выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др. (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.), менее чем за 30 дней до начала исследования;
- донорство (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 месяца до начала исследования;
- прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна 1/2 л пива, 200 мл вина или 50 мл спирта) или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
- курение более 10 сигарет в день;
- участие в I фазе клинического испытания препаратов менее чем за 3 месяца до начала исследования.

### 3.3. Этические аспекты исследований биоэквивалентности

Участие здоровых испытуемых и больных в исследованиях биоэквивалентности лекарственных препаратов является добровольным. Доброволец (волонтер) имеет право отказаться от участия в проводимых исследованиях на любой его стадии. Этические нормы проведения испытаний биоэквивалентности регламентированы соответствующими документами. Этическую экспертизу клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов проводит Комитет по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств. Добровольцы, включенные в исследование биоэквивалентности, подписывают письменное информированное согласие, один экземпляр которого выдается добровольцу наряду с «Информацией для добровольцев, участвующих в исследовании биоэквивалентности лекарственного препарата» (Приложения 1 и 2).

### 3.4. Группа исследователей-клиницистов

Для проведения исследований биоэквивалентности выделяются сотрудники, контролирующие состояние здоровья добровольцев, соблюдение режима, организацию питания, установку катетеров, отбор образцов крови и их обработку, оказывающие при необходимости экстренную медицинскую помощь. В состав группы обязательно должны входить врач-исследователь (1-2) и медицинская сестра (1-2).

### 3.5. Формирование банка добровольцев

Банк добровольцев формируется в соответствии с критериями включения в исследования и исключения из исследований, указанными в разделах 3.1 и 3.2.

В беседе с врачом-исследователем доброволец должен получить следующую информацию:

- цель исследования;
- наличие разрешения на проведение исследования;
- длительность исследования;
- условия отбора проб крови;
- условия, в которых будет находиться доброволец во время исследования, пищевом и водном режиме;
- ограничения в приеме лекарств во время исследования;
- возможность оказания медицинской помощи во время и после исследования;

- условия страхования и вознаграждения.
- Если доброволец включается в банк данных, на него заводится индивидуальная карта, где указываются:
- Ф.И.О., возраст, адрес, телефон, паспортные данные;
  - медицинский анамнез (с указанием хронических заболеваний и аллергологический анамнез);
  - перенесенные заболевания, по поводу которых доброволец находился на стационарном лечении.
- В индивидуальной карте регистрируется участие добровольца во всех клинических исследованиях лекарственных средств.

### 3.6. Формирование группы добровольцев для проведения исследований биоэквивалентности конкретного лекарственного средства

За 1 неделю до начала испытаний добровольцы, привлекаемые к исследованиям конкретного лекарственного препарата, приглашаются в исследовательский центр. Врач-исследователь проводит с ними беседу, в ходе которой повторно собирается медицинский анамнез и проводится оценка соответствия добровольцев критериям включения в исследование (в соответствии с пп. 3.1 и 3.2.).

- Затем добровольцу предоставляется информация о:
- фармакологической группе, к которой относится исследуемое лекарственное средство;
  - механизме его действия;
  - показаниях к применению лекарственного средства;
  - возможных нежелательных эффектах;
  - пути введения и дозе;
  - режиме питания перед началом исследования;
  - режиме дня во время проведения исследования;
  - времени прибытия в исследовательский центр;
  - длительности исследования;
  - размере вознаграждения за участие в исследовании;
  - условиях страхования, компенсации и лечения в случае причинения ущерба здоровью в связи с проведением исследования.

Добровольцу гарантируют, что при необходимости ему будет оказана квалифицированная медицинская помощь как во время, так и после проведения исследования биоэквивалентности, а так же о том, что информация о нем, полученная в ходе исследований, будет иметь конфиденциальный характер. После этого доброволец для участия в исследовании должен подписать «Информированное согласие добровольца», копия которого выдается добровольцу наряду с «Информацией для добровольцев, участвующих в исследовании биоэквивалентности лекарственного препарата».

### 3.7. Скрининговое обследование добровольцев до начала исследований

После подписания информированного согласия проводится клиническое и параклиническое обследование добровольцев, включающее врачебный осмотр

с учетом особенностей ожидаемого действия изучаемого лекарственного средства, а также следующие лабораторные тесты:

- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, креатинин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, глюкоза, холестерин);
- анализ крови на ВИЧ, сифилис, вирусный гепатит В и С;
- ЭКГ;
- для женщин тест на беременность.

Результаты обследования заносятся в индивидуальные карты добровольцев. По результатам клинического осмотра и лабораторных тестов врач-исследователь делает заключение, на основании которого доброволец допускается или не допускается к исследованию биоэквивалентности. Врач-исследователь составляет список добровольцев и передает его лицу, ответственному за проведение исследования. Проводится рандомизация добровольцев, после чего каждому из них присваивается номер, регистрируемый в индивидуальной карте.

### 3.8. Подготовка клинического блока

Клинический блок, где будут находиться добровольцы, должен включать следующие помещения: палаты для проживания добровольцев, процедурная, столовая, комната отдыха, душевая и туалет. Перед госпитализацией в указанных помещениях должна быть проведена санитарная обработка. Обязательным требованием к проведению исследований биоэквивалентности является наличие блока интенсивной терапии или реанимационного отделения.

### 3.9. Организация питания добровольцев

Добровольцы в ходе исследования должны получать доброкачественное и сбалансированное питание. Как правило, в меню включаются диетические блюда, исключается жирная и жареная пища и напитки, содержащие кофеин. Меню составляется накануне исследования и подается в пищеблок. Указывается время, к которому должна быть готова пища, название блюд и количество порций.

### 3.10. Отбор проб крови

При отборе проб крови должны соблюдаться следующие условия:

- кровь отбирается из локтевой вены через кубитальный катетер;
- первая порция крови (исходная, т.е. до приема препарата) берется утром, натощак, через 5-10 минут после установки катетера;
- испытуемый принимает исследуемый препарат или препарат сравнения, запивая его 200 мл кипяченой воды;
- время отбора последующих проб соответствует программе исследования;

- пробирки для отбора проб должны иметь маркировку с указанием шифра испытуемого, номера пробы и названия препарата;
- образцы биологической жидкости должны храниться при температуре не выше  $-20^{\circ}\text{C}$ ;
- первый прием пищи должен быть не ранее, чем через 4 ч после приема лекарственного средства;
- при возникновении экстремальной ситуации (ухудшение самочувствия, психические нарушения, желание испытуемого выйти из исследования) отбор проб прекращается;
- при возникновении непредвиденных ситуаций, исключающих возможность отбора крови в установленном временном интервале, работа с данным испытуемым продолжается, но шифрованная пробирка остается пустой;
- пробы крови с сопроводительным направлением, в котором указываются ФИО испытуемого, пол, возраст, масса тела, рост, соответствующие шифру на пробирке, предоставляются в фармакокинетическую лабораторию.

### 3.11. Динамическое наблюдение за добровольцами в ходе исследования

Динамическое наблюдение за добровольцами в период отбора образцов крови осуществляется врачом-исследователем и включает:

- клинический осмотр каждые 3-8 ч (в зависимости от фармакологических особенностей препарата);
- измерение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Результаты обследования заносятся в индивидуальные карты добровольцев.

По окончании первого периода исследования после удаления катетеров проводится заключительный врачебный осмотр добровольцев. При отсутствии отклонений в состоянии здоровья добровольцев их отпускают домой до начала второго периода исследования.

Перед вторым периодом исследования проводится повторное обследование добровольцев, включающее врачебный осмотр, и, при необходимости, клинико-инструментальные исследования (ЭКГ и другие) и лабораторные тесты:

- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- для женщин тест на беременность;
- и другие.

На основании результатов повторного обследования врач-исследователь допускает или не допускает добровольцев ко второму периоду исследования.

Наблюдение за добровольцами в течение второго периода отбора образцов крови осуществляется так же, как и в первом периоде.

После завершения второго периода исследования биоэквивалентности проводится заключительный вра-

чебный осмотр. При отсутствии отклонений в состоянии здоровья добровольцев, их отпускают домой.

Для обеспечения безопасности исследования биоэквивалентности врачом-исследователем проводится мониторинг нежелательных явлений. Случаи возникновения нежелательных явлений регистрируются в индивидуальной карте добровольца и соответствующей форме.

### 3.12. Интервал между периодами исследований

В интервале времени между первым и вторым периодами исследований добровольцы должны соблюдать установленные правила. Продолжительность интервала определяется в зависимости от фармакокинетических свойств изучаемого препарата (обычно 7-14 дней).

### 3.13. Дублиеры добровольцев

В ходе подготовки к исследованию осуществляется также подбор дублиеров на случай замены выбывших из исследования добровольцев. Дублиеры до начала исследования должны подписать информированное согласие и пройти обследование в том же объеме, что и добровольцы. Число дублиеров составляет 4-6 человек.

## 4. Регламент фармакокинетического исследования

### 4.1. Общая схема исследований

Исследования лекарственных препаратов осуществляются по открытой, рандомизированной и перекрестной сбалансированной схеме - каждый испытуемый последовательно получает исследуемый препарат (Т) и препарат сравнения (R) или наоборот (схема «RT/TR»).

### 4.2. Число испытуемых

В исследование должны быть включены испытуемые в количестве достаточном для обеспечения статистической значимости исследования. При этом мощность статистического теста для проверки биоэквивалентности должна поддерживаться на уровне не меньше 80% для выявления 20%-ных различий между показателями сравнения. Минимальное число включенных испытуемых 18 человек. Большее число испытуемых может потребоваться для сравнения препаратов, обладающих значительной вариабельностью фармакокинетических параметров. При планировании эксперимента априорные значения вариации основных показателей сравнения ( $AUC$  и  $C_{max}$ ), необходимые для расчета числа испытуемых, могут быть оценены по результатам сходных исследований, литературным данным, результатам пилотного исследования, а предварительная оценка необходимого числа испытуемых может быть получена с помощью таблицы 1.

Если при проведении статистического сравнения уровень мощности теста оказался ниже 80%, в тех случаях, когда сравниваемые препараты оказались небиоэквивалентными, для принятия обоснованного заключения о небиоэквивалентности необходимо включить в исследование большее число испытуемых.

Подробнее эти вопросы рассмотрены в Приложении 3.

### 4.3. Доза лекарственного средства

Исследования биоэквивалентности проводятся с одной дозой воспроизведенного лекарственного средства в данной лекарственной форме, даже если для регистрации она заявлена в нескольких дозировках, при соблюдении следующих условий:

- качественный состав лекарственной формы, содержащей различное количество действующего вещества, одинаков;
- соотношение между содержанием действующего вещества и вспомогательных веществ в лекарственной форме, содержащей различное количество действующего вещества, одинаково (в случае препаратов, содержащих малые количества лекарственного вещества (менее 5%), - между содержанием вспомогательных веществ);
- технология производства препаратов, содержащих различное количество лекарственного средства, одинакова;
- кинетика растворения лекарственного средства для препаратов с различной дозировкой, должна быть эквивалентной (Приложение 4);
- фармакокинетика лекарственного средства линейна в терапевтическом диапазоне.

Биоэквивалентность препаратов в лекарственных формах пролонгированного действия оценивается для каждой дозы.

В исследованиях с многократным введением лекарственного препарата схема его дозирования не должна отличаться от рекомендованной (-ых) в инструкции по медицинскому применению.

### 4.4. Интервал времени между приемом лекарственных средств

Интервал времени между приемом препаратов зависит от длительности циркуляции лекарственного средства в организме, определяемой периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ), и должен составлять не менее  $6 T_{1/2}$ .

### 4.5. Виды биологического материала, используемого для определения концентрации действующего вещества

При проведении исследований биоэквивалентности концентрация действующих веществ определяется в плазме, сыворотке или цельной крови.

### 4.6. Схема отбора проб

Схема отбора проб определяется формой кривой «концентрация действующего вещества - время». Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой - не менее 2 для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5 для фазы ее снижения.

Таблица 1

Число испытуемых, необходимых для обеспечения 80% мощности статистического критерия в случае лог-нормального распределения (границы доверительного интервала 0,80 - 1,25; уровень значимости - 5%)

Коэффициент вариации CV* (%)	$\mu_T/\mu_R$							
	0,85	0,90	0,95	1,00	1,05	1,10	1,15	1,20
5	12	6	4	4	4	6	8	22
7,5	22	8	6	6	6	8	12	44
10,0	36	12	8	6	8	10	20	>48
12,5	>48	16	10	8	10	14	30	>48
15	>48	22	12	10	12	20	42	>48
17,5	>48	30	16	14	16	26	>48	>48
20,0	>48	38	20	16	18	32	>48	>48
22,5	>48	46	24	20	24	40	>48	>48
25,0	>48	>48	28	24	28	48	>48	>48
27,5	>48	>48	34	28	34	>48	>48	>48
30,0	>48	>48	40	32	38	>48	>48	>48

\*CV =  $[\exp(\sigma^2) - 1]^{0.5}$ , где  $\sigma^2$  - средний квадрат «ошибки» или остаточная внутрииндивидуальная вариация, определяемая при дисперсионном анализе после логарифмической трансформации значений показателя;  $\mu_T$  - генеральное среднее показателя сравнения для исследуемого препарата;  $\mu_R$  - генеральное среднее показателя сравнения для препарата сравнения.

Общая продолжительность наблюдения за концентрацией действующего вещества при однократном приеме лекарственного средства должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения, а при многократном приеме препарата - равной интервалу дозирования. При однократном приеме длительность наблюдения считается удовлетворительной, если для усредненного фармакокинетического профиля величина площади под кривой «концентрация - время» в пределах от нуля до момента отбора последней пробы составляет не менее 80% от полной площади.

### 5. Аналитический метод

Для определения концентрации действующих веществ в плазме, сыворотке или цельной крови могут быть использованы различные методы (физико-химические, иммунологические, микробиологические и др.), обеспечивающие возможность получения достоверных лабораторных данных о концентрации действующего вещества при выбранных условиях фармакокинетического исследования, в частности, его длительности, и отвечающие общим требованиям избирательности, точности, воспроизводимости.

Если вследствие пресистемной элиминации лекарственного средства оно не обнаруживается в крови в неизменном состоянии и не обладает фармакологической активностью (пролекарство), необходимо определять концентрацию биологически активного метаболита.

### 6. Анализ фармакокинетических данных

Оценка биологически активного метаболита (если изучаемые препараты представляют собой пролекарства) основывается на сравнении значений фармакокинетических параметров, оцененных непосредственно по данным «концентрация (C) - время (t)» для исследуемого препарата и препарата сравнения.

#### 6.1. Однократное введение лекарственных препаратов

Индивидуальные значения площади под кривыми «концентрация-время» - AUC (как в пределах длительности наблюдения за концентрацией лекарственного средства -  $AUC_t$ , так и в пределах от 0 до  $\infty$  -  $AUC_\infty$ ), максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) и времени ее достижения ( $t_{max}$ ) следует оценить внемоделными методами по данным «концентрация - время», установленным у каждого испытуемого для каждого из изучаемых препаратов. Значения параметров  $C_{max}$  и  $t_{max}$  оценивают как наибольшее из измеренных значений концентрации и соответствующее время наблюдаемого максимума. Величину  $AUC_t$  рассчитывают при помощи метода обычных или логарифмических трапеций. Значения  $AUC_\infty$  определяют по формуле:  $AUC_\infty = AUC_t + C_t/k_{el}$ , где  $C_t$  и  $k_{el}$  - расчетные значения концентрации лекарственного средства в последней пробе и константы элиминации, соответственно. Для вычисления  $C_t$  и  $k_{el}$  конечный (моноэкспоненциальный) участок фармакокинетической кривой описывают с помощью нелинейного регрессионного анализа.

При достаточной длительности наблюдения, когда  $AUC_t > 80\% AUC_\infty$  (см. раздел 4.6), для оценки полноты всасывания исследуемого препарата следует использовать значения  $AUC_t$ , а при условии, что  $AUC_t < 80\% AUC_\infty$  - значения  $AUC_\infty$ .

Последующий анализ фармакокинетических данных предусматривает вычисление индивидуальных отношений  $AUC_t$  или  $AUC_\infty$  (соответственно  $f'$  и  $f$  - оценки относительной степени всасывания) и  $C_{max}$  ( $f''$ ) для любых лекарственных форм, отношений  $C_{max}/AUC_t$  или  $C_{max}/AUC_\infty$  как характеристик скорости всасывания - для обычных форм, а для форм пролонгированного действия - продолжительность периода времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает 75% от  $C_{max}$  ( $T > 75\% C_{max}$ ).

## 6.2. Многократное введение лекарственных препаратов

В тех случаях, когда ввиду недостаточной чувствительности аналитического метода получить полноценные фармакокинетические профили после однократного введения лекарственного средства невозможно, а также когда внутрииндивидуальная вариабельность концентрации лекарственного средства при однократном введении выше, чем при его длительном введении, оценка биоэквивалентности препаратов проводится после их многократного введения.

В стационарных условиях (ss), реализующихся при повторяющемся введении лекарственных препаратов в одинаковой дозе с одним и тем же интервалом дозирования ( $\tau$ ), индивидуальные фармакокинетические профили следует охарактеризовать значениями площади под кривой «концентрация - время» в пределах интервала дозирования после установления стационарного распределения препарата -  $AUC_{\tau,ss}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{max}/AUC_{\tau,ss}$ , значениями минимальной концентрации ( $C_{min}$  - концентрация в конце интервала дозирования), а также разности между значениями  $C_{max}$  и  $C_{min}$ , отнесенной к средней стационарной концентрации ( $C_{ss} = AUC_{\tau,ss}/\tau$ ). Также вычисляют индивидуальные значения отношений  $AUC_{\tau,ss}$  и  $C_{max}$  для исследуемого препарата и препарата сравнения (соответственно  $f'$  и  $f''$ ).

Для форм пролонгированного действия рассчитываются продолжительность периода времени, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает среднее стационарное значение  $C_{ss}$  ( $T > C_{ss}$ ), а также  $T > 75\% C_{max}$ .

## 7. Статистическая оценка биоэквивалентности

Оценка биоэквивалентности проводится по параметрам сравнения, выбранным в соответствии со схемой введения препарата (однократное и многократное введение) и его лекарственной формой (обычная или пролонгированного действия).

Статистический анализ проводят в предположении о лог-нормальном распределении параметров AUC,

$C_{max}$  и  $C_{max}/AUC$  и нормальном распределении остальных параметров за исключением  $t_{max}$ . В предположении о лог-нормальном распределении, сравнение средних значений параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения проводится на основе мультипликативной модели, а доверительные интервалы строятся для отношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализируются с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; параметрический метод).

Для обычной рандомизированной перекрестной схемы статистическая модель дисперсионного анализа должна включать следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных:

- различия между препаратами,
- различия между испытуемыми (межиндивидуальные различия),
- последовательность приема препаратов,
- периоды исследования.

Дисперсионный анализ применяется для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого из указанных факторов в наблюдаемую вариабельность. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации используется при расчете доверительного интервала для отношения средних значений соответствующего параметра.

Процедура статистического сравнения состоит в вычислении параметрических двусторонних 90%-ных доверительных интервалов для отношений соответствующих средних значений для исследуемого препарата и препарата сравнения. Препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для  $AUC_t$  или  $AUC_\infty$ , а также  $AUC_{\tau,ss}$  находятся в пределах 80-125%. Для показателей  $C_{max}$  и  $C_{max}/AUC_t$ ,  $C_{max}/AUC_\infty$  или  $C_{max}/AUC_{\tau,ss}$  характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляют 75-133%.

## 8. Исключение резко выделяющихся наблюдений

При проведении исследования биоэквивалентности может быть обнаружено, что у одного или нескольких испытуемых различия между параметрами или их отношениями значимо отличаются от таковых у основной группы (резко выделяющиеся наблюдения - «*outliers*»). Выявление таких наблюдений проводится при помощи специальных статистических тестов. Для демонстрации наличия таких наблюдений приводятся графики индивидуальных стандартизованных различий (центрированных по среднему значению и нормированных по стандартному отклонению).

Резко выделяющиеся наблюдения могут не приниматься в расчет при оценке биоэквивалентности при условии, что справедливость исключения этих данных доказана.

## 9. Группа исследователей-специалистов в области фармакокинетики

Для проведения исследований выделяются сотрудники, обладающие профессиональным опытом в области количественного анализа лекарственных веществ в биоматериале и математического анализа фармакокинетических данных.

## 10. Протокол проведения исследований

В протоколе должны быть отражены:

- сведения об изучаемых лекарственных средствах (лекарственная форма, содержание действующего вещества, фирма-производитель);
- сведения об испытуемых и об их количестве;
- план рандомизации;
- доза и режим дозирования;
- интервал времени между приемом препаратов;
- биоматериал, в котором предполагается определять концентрацию действующего вещества;
- схема отбора проб, условия их хранения;
- сведения об аналитическом методе;
- сведения о методах фармакокинетического анализа;
- сведения о критериях биоэквивалентности.

## 11. Отчетная документация

В отчете об исследованиях биоэквивалентности должны быть представлены:

- утвержденный протокол проведения исследований;
- названия исследуемых лекарственных средств;
- наименование фирм-изготовителей;
- номера серий исследуемых препаратов, данные о сроке их годности;
- сведения о содержании действующего вещества в изученных препаратах;

- демографические и антропометрические данные испытуемых;
- клинические данные (если исследование биоэквивалентности проведено на больных), в которых указывается анамнез заболевания, диагноз, характер поражения внутренних органов и их функциональное состояние на момент проведения исследований;
- способ введения лекарственного препарата и дозы;
- план рандомизации;
- методика отбора биоматериала и его предварительной обработки, условия хранения проб;
- описание аналитического метода, включающее методологические характеристики и демонстрационные хроматограммы, если использованы хроматографические методы;
- описание процедур фармакокинетического анализа и оценки биоэквивалентности с указанием использованных программных средств;
- результаты определения содержания действующего вещества в биопробах, соответствующие средние значения и величины стандартных отклонений;
- индивидуальные фармакокинетические профили;
- усредненные фармакокинетические профили;
- индивидуальные значения параметров фармакокинетики, соответствующие средние значения и величины стандартных отклонений;
- средние геометрические значения лог-нормально распределенных параметров фармакокинетики, соответствующие интервальные оценки;
- результаты дисперсионного анализа, значения соответствующих коэффициентов вариации;
- статистические критерии, использованные для оценки биоэквивалентности, и результаты этой оценки;
- ВЫВОДЫ.

### ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. - Фармакокинетика (руководство). -М.: Медицина, 1980-423 с.
2. Фирсов А.А., Пиотровский В.К. Фармакокинетические методы в биоинформации. Итоги науки и техники.-М.: ВИНТИ, 1984. Т.14.- С.114-227.
3. Bioequivalence Assessment. Methods and Applications, Ed. Steinijans V. W. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol., Vol. 30 (Suppl. 1), 1992, pp. 1-66.
4. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence - Commission of the European Communities, III/54/89-EN, December 1991, pp. 1-20.
5. In vivo bioequivalence guidances - U.S. Pharmacopeia 24-NF 19, Supplement 2, 2000, 1090, pp. 2056-2098.
6. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. - The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Committee for Proprietary Medicinal Products, London, July 2001, pp. 1-18.
7. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, January 2001.
8. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate- Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. - U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, August 2000.
9. Diletti E., Hauschke D., Steinijans V. W. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. 1991, Vol. 29, pp. 1-8.
10. Hauschke D., Steinijans V. W., Diletti E. A. Distribution-free Procedure for the Statistical Analysis of Bioequivalence Studies. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990, Vol. 28, pp. 72-78.
11. Hills M., Armitage P. The Two-Period Cross-Over Clinical Trial. Br. J. Clin. Pharmacol. 1979, Vol. 8, pp. 7-20.
12. Lund R. E. Tables for an Approximate Test for Outliers in Linear Models. Technometrics. 1975, Vol. 17, pp 473-476.
13. Schuurmann D. J. A comparison of the two one-side tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J. Pharmacokinet. Biopharm. 1987, Vol. 15, pp. 657-680.
14. Shein-Shung Chow, Jen-Pei Liu. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalent Studies. Marcel Dekker, New York, 1992.
15. Steinijans V. W., Diletti E. Statistical Analysis of Bioavailability Studies: Parametric and Nonparametric Confidence Intervals. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983, Vol. 24, pp 127-136.
16. Steinijans V. W., Sauter R., Jonkman H. G., et al. Bioequivalence Studies: Single vs Multiple Dose. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1989, Vol. 27, pp. 261-266.
17. Wijnand H. P. Bioequivalence assessment of drug formulations. Non-parametric versus parametric analysis. Doctor's thesis. Leiden, 1994, pp. 1 - 60.



## Основные принципы составления информации для добровольца с формой информированного согласия

Форма информированного согласия добровольца (волонтера) на участие в исследованиях биоэквивалентности лекарственного средства

Я, \_\_\_\_\_, проживающий по адресу \_\_\_\_\_, тел. \_\_\_\_\_, Паспорт: серия \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_, выдан \_\_\_\_\_, ознакомился с информацией о целях предстоящего исследования биоэквивалентности препарата \_\_\_\_\_ и получил копию данного документа. Я имел возможность обсудить с врачом-исследователем все интересующие меня вопросы и получил удовлетворяющие меня ответы.

Я предупрежден о том, что исследование биоэквивалентности лекарственного препарата \_\_\_\_\_ будет вызывать некоторый дискомфорт, а также не исключена возможность вредного влияния изучаемого лекарственного препарата на мое здоровье или самочувствие.

Я добровольно соглашаюсь принять участие в исследовании биоэквивалентности вышеупомянутого лекарственного препарата, извещен, что имею право отказаться или в любой момент прекратить участие в данном исследовании, что не повлечет за собой изменения отношения ко мне медицинского персонала.

В случае моего решения о прекращении моего участия в исследовании биоэквивалентности, я обязуюсь информировать об этом врача-исследователя для того, чтобы предоставить ему возможность оценить мое состояние и дать необходимые рекомендации.

Я согласен выполнять инструкции, добросовестно сотрудничать с врачом-исследователем и немедленно сообщать ему о любого рода изменениях моего здоровья.

Я извещен, что информация, полученная в ходе исследования, является конфиденциальной. Я согласен с тем, чтобы она использовалась в полной мере и передавалась в регуляторные органы и официальные медицинские инстанции, а также уполномоченным лицам и представителям спонсора.

Я извещен, что если моему здоровью будет причинен ущерб, связанный с моим участием в исследовании, страховая компания выплатит мне компенсацию. Сумма компенсации может быть пересмотрена в случае моей вины в возникновении ухудшения здоровья.

Ф.И.О. добровольца \_\_\_\_\_  
 Подпись добровольца: \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_  
 Ф.И.О. врача-исследователя \_\_\_\_\_  
 Подпись врача-исследователя: \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

## Отчет о серьезном нежелательном явлении

### Информация для добровольцев, участвующих в исследованиях биоэквивалентности лекарственного средства

Исследование биоэквивалентности лекарственных средств — это сравнительное фармакокинетическое изучение лекарственных средств, выпускаемых разными фирмами и имеющими в своем составе одно и то же лекарственное средство.

Исследования проводятся на здоровых добровольцах.

Для определения состояния здоровья добровольца проводится полное обследование, включающее клинические и лабораторные тесты (анализы крови, мочи, исследование на ВИЧ, RW, вирусный гепатит В и С, ЭКГ). Если нет противопоказаний, доброволец включается в группу испытуемых.

Доброволец подписывает информированное письменное согласие, в котором он дает свое согласие на участие в исследовании.

### Доброволец обязуется выполнять следующие правила:

- в течение недели до исследования и во время исследования доброволец не принимает лекарственные препараты. При необходимости приема лекарственных средств следует проконсультироваться с врачом-исследователем;

- накануне исследования и во время исследования доброволец не употребляет кофеин-содержащие продукты (чай, кофе и др.);
- за семь дней до исследования и во время проведения исследования доброволец не употребляет алкоголь и ограничивает себя в курении;
- накануне исследования последний прием пищи должен заканчиваться не позднее 19 часов, ужин не должен включать жирную пищу;
- исследование проводится в стационарных условиях, доброволец обязан соблюдать правила пребывания в стационаре.

**Принципиальная схема исследования биоэквивалентности лекарственного средства:**

- Во время исследования добровольцы находятся в специальном блоке, где им созданы необходимые гигиенические условия и будет предложено 3-4 разовое питание. В случае необходимости добровольцам оказывается квалифицированная медицинская помощь.
- Исследование биоэквивалентности состоит из двух равнозначных периодов. Каждый из этих периодов начинается в \_\_\_\_\_ часов утра, когда добровольцу устанавливают в одну из вен руки катетер, через который в процессе исследования по заранее представленной схеме будет проводиться отбор крови. Всего будет взято не более 150-200 мл крови. При необходимости (в случае тромбоза катетера, выхода катетера из вены и др.) катетер будет переставлен в другую вену.
- После первого отбора крови доброволец должен принять исследуемый лекарственный препарат или его аналог. Последовательность приема препаратов будет случайной.
- После отбора последней пробы крови у добровольца будет удален внутривенный катетер, и он будет отпущен домой до следующего периода исследования.
- В случае возникновения нежелательных явлений добровольцу будет оказана квалифицированная медицинская помощь.
- Перерыв между периодами исследований составляет \_\_\_ дней. Доброволец в промежутке между ними должен соблюдать вышеизложенные требования.
- В случае неявки добровольца на 2-й период исследований, он исключается из исследований и лишается права на вознаграждение.

**Условиями прекращения участия в исследовании добровольца являются:**

- желание испытуемого;
- несоблюдение правил проведения исследования;
- медицинские показания.

На время исследования добровольцы страхуются на случай возникновения возможных нежелательных явлений, связанных с применением лекарственных препаратов.

При возникновении любых вопросов, связанных с проведением исследования или изменением в состоянии здоровья, следует обращаться к врачу \_\_\_\_\_.

Контактный телефон \_\_\_\_\_

Приложение 3

**Вопросы планирования исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов**

Особенности статистического анализа исследований биоэквивалентности связаны со структурой перекрестной схемы RT/TR. При планировании исследований биоэквивалентности возникает проблема определения минимального числа пациентов, необходимого для получения статистически значимого заключения в соответствии с принятыми Рекомендациями, а после завершения статистического анализа полученных данных - проблема оценки мощности теста.

Пусть  $\mu_T$  и  $\mu_R$  - генеральные средние показатели сравнения для испытуемого препарата и препарата сравнения, соответственно. Гипотеза о биоэквивалентности может быть сформулирована в терминах отношения сравниваемых параметров или в терминах их абсолютных различий. Для параметров, связанных с определением концентрации лекарственного вещества ( $AUC$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{max}/AUC$  и пр.), принято сравнение отношений (в предположении о лог-нормальном распределении и мультипликативной модели данных). Если  $Q_1$  и  $Q_2$  - нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности, нулевая гипотеза об отсутствии эквивалентности может быть записана как:

$$H_0 : \mu_T / \mu_R < Q_1 \text{ или } \mu_T / \mu_R > Q_2$$

а соответствующая альтернативная гипотеза о наличии биоэквивалентности формулируется как:

$$H_A : Q_1 \leq \mu_T / \mu_R \leq Q_2.$$

В случае проведения логарифмического преобразования формулировка гипотез также трансформируется:

$$H_A : \delta_1 \leq \mu_T - \mu_R \leq \delta_2.$$

где  $\delta_i = \ln(Q_i)$ , при  $i = 1, 2$ ; в этом случае  $\mu_T - \mu_R$  - разность средних значения показателей сравнения, соответствующая логарифмической трансформации. Такой же вид гипотезы соответствует тестированию абсолютных различий в случае, если предполагается нормальное распределение показателя сравнения и аддитивная модель данных. Допустимые значения границ зафиксированы в настоящих Рекомендациях.

Вывод об эквивалентности в результате тестирования гипотез может быть сделан, если  $100 \cdot (1 - 2\alpha)\%$  доверительный интервал для разницы (или отношения) средних значений полностью располагается внутри выбранного интервала эквивалентности.

Необходимость определения требуемого числа испытуемых диктуется экономическими и этическими соображениями. Число испытуемых, необходимое для получения статистически значимого заключения о биоэквивалентности исследуемых препаратов, зависит от уровня значимости ( $\alpha$ ), мощности теста ( $1 - \beta$ ), допустимой величины различий  $\varepsilon$  и величины дисперсии данных  $\sigma$ . Три первые величины регламентированы настоящими Рекомендациями. Вариация данных оценивается либо по прошлому опыту проведения аналогичных исследований, либо по литературным данным, либо по пилотному исследованию. Чем более вариабельны данные, тем больше испытуемых потребуется для демонстрации биоэквивалентности лекарственных препаратов.

При проведении исследований биоэквивалентности в соответствии с обычным перекрестным дизайном в предположении об отсутствии влияния периода наблюдения вычисление доверительных интервалов базируется на парном критерии Стьюдента. Поэтому самым простым способом оценки необходимого числа испытуемых ( $n$ ) будет расчет по следующей формуле в предположении равенства средних значений  $\mu = \mu_R - \mu_T$ :

$$n = \frac{2\sigma^2(t(f, \alpha) + t(f, \beta))^2}{\varepsilon^2}$$

где  $\varepsilon$  - величина допустимых различий между средними значениями, число степеней свободы  $f = n - 1$  в случае вычисления доверительных интервалов на базе парного критерия Стьюдента,  $f = n - 2$  в случае, если учитывается влияние периода наблюдений и доверительный интервал строится на базе подходящей процедуры дисперсного анализа. В любом случае получается, что для определения по таблицам значения коэффициента Стьюдента  $t(f, \alpha)$  необходимо знать число включенных пациентов  $n$ , а именно его мы и пытаемся рассчитать по формуле. Для разрешения этого противоречия обычно применяют итерационную процедуру, а в качестве первоначальной оценки значения коэффициента Стьюдента берется его соответствующее значение при бесконечном числе степеней свободы, то есть соответствующее значение стандартного нормального распределения  $Z_\alpha$ . В качестве значения  $\sigma$  в случае учета влияния периода наблюдений обычно используют среднее квадратичное отклонение, оцененное с помощью анализа вариации для перекрестного дизайна (оценка значения  $\sigma$  - квадратный корень из среднего квадрата «ошибки», или остаточной внутрииндивидуальной вариации).

Последнее уравнение может быть модифицировано и выражено в терминах коэффициента вариации,  $CV = \sigma / \mu$  и  $\Omega = \varepsilon / \mu$  как:

$$n = 2 \cdot \frac{CV^2 \cdot (t(f, \alpha) + t(f, \beta))^2}{\Omega^2}$$

В соответствии с настоящими рекомендациями при этом определении величина  $\Omega$  не должна превышать значение 0,2 (20%).

Приведенные формулы для оценки необходимого числа испытуемых применимы как в случае аддитивной, так и в случае мультипликативной модели данных. Различия заключаются в оценки величины дисперсии  $\sigma^2$ , или коэффициента вариации  $CV$ . Так, в случае предположения о лог-нормальном распределении данных и сравнения отношения средних значений коэффициент вариации оценивается по значению среднего квадрата ошибки  $\sigma^2$ , полученному в результате дисперсионного анализа для трансформированных данных ( $CV = \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$ ). Если квадрат  $CV$  достаточно мал,  $CV \approx \sigma$ .

Рассмотрим случай, когда известно, что предположение о равенстве средних значений показателей  $\mu = \mu_R = \mu_T$  нарушается. Пусть теперь  $\delta = \mu_T - \mu_R$ . Поскольку кривые мощности процедуры проверки двух односторонних тестов симметричны относительно нуля, рассмотрим случай  $0 < \delta = \delta_0 < 0,2\mu_R$ .

Тогда необходимое число испытуемых в исследовании для поддержания мощности на уровне 80% и допустимых различиях  $\Omega\%$  (обычно 20%) определяется по формуле:

$$n(\delta_0) \geq 2 \cdot \frac{CV^2 \cdot (t(f, \alpha) + t(f, \beta))^2}{[\Omega - \delta_0]^2}$$

где  $\delta'_0 = 100 \cdot \frac{\delta_0}{\mu_R}$ , CV – коэффициент вариации данных ( $CV = 100 \cdot \frac{\sigma}{\mu_R}$ ),  $t$  – критическая точка распределения

Стьюдента,  $f$  – число степеней свободы ( $f = n - 1$ ). Наличие в правой части формулы значения  $n$  опять приводит к необходимости применения итерационной процедуры поиска.

Может быть также решена и обратная задача – по числу испытуемых  $n$ , коэффициенту вариации CV, величине различий  $\Omega$  и уровня значимости  $\alpha$  оценить мощность статистического теста оценки биоэквивалентности. Для этого, пользуясь таблицей распределения Стьюдента, определяют вероятность ошибки второго рода  $\beta$  по значению коэффициента Стьюдента, вычисленного по следующей формуле (в предположении равенства средних значений показателя сравнения):

$$t(f, \beta) = \frac{\Omega}{CV} \sqrt{\frac{n}{2}} - t(f, \alpha).$$

В случае нарушения предположения о равенстве средних значений последняя формула может быть записана как:

$$t(f, \beta) = \frac{[|\delta'_0 - \Omega|]}{CV} \sqrt{\frac{n}{2}} - t(f, \alpha).$$

Мощность статистического теста должна быть не меньше 80%.

Приложение 4

## Исследования кинетики растворения лекарственных средств

Для лекарственного средства, заявленного для регистрации в нескольких дозировках, проводится оценка эквивалентности кинетики перехода действующего вещества в раствор для каждой дозировки. Методически степень перехода действующего вещества в раствор определяют в условиях, описанных для данного препарата в соответствующей фармакопейной статье, для нескольких (не менее трех) временных точек, расположенных равномерно в интервале времени исследования. Последняя точка профиля должна соответствовать моменту перехода в раствор не менее 90% лекарственного средства или фазе насыщения процесса.

Эквивалентность кинетики растворения лекарственного средства оценивают, исходя из фактора сходимости ( $f_2$ ), который рассчитывают по уравнению:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \times \sum_{i=1}^{i=n} (\bar{R}_i - \bar{T}_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\};$$

где  $n$  – число временных точек;

$\bar{R}_i$  – количество лекарственного средства, перешедшее в раствор из препарата сравнения в  $i$ -той временной точке (в среднем, в процентах);

$\bar{T}_i$  – количество лекарственного средства, перешедшее в раствор из исследуемого препарата в  $i$ -той временной точке (в среднем, в процентах).

Оценку эквивалентности кинетики растворения проводят при следующих условиях:

- для каждой временной точки для каждого препарата проводят не менее 12 параллельных определений;
- только одно из рассчитанных средних значений для каждого препарата может быть больше 85%;
- величина стандартного отклонения для каждого среднего значения, за исключением первой временной точки, не должна быть больше 10%.

Кинетика растворения лекарственного средства считается эквивалентной, если значение  $f_2$  лежит в пределах от 50 до 100. В том случае, когда более 85% лекарственного средства переходит в раствор в течение 15 мин, кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки.

**Перечень лекарственных средств, для которых допускается проведение исследований биоэквивалентности на крупных лабораторных животных**

№	Фармако-терапевтическая группа	Международное непатентованное наименование	Доза <sub>min</sub> , мг	Доза <sub>max</sub> , мг	Время достижения максимальной концентрации в плазме крови, ч	T <sub>1/2</sub> , ч
1	Нейролептики	Хлорпромазин	25	75		
		Левомепромазин	25	50	1-3	15-78
		Галоперидол	1,5	4,5		13-40
		Сульпирид	200	600	4,5	7
2	Противосудорожные препараты	Этосуксимид	250			
		Карбамазепин	100	200	4-8	15
		Вальпроевая кислота	150		2-3	8-20
3	Средства, применяемые при нарушениях сна	Фенobarбитал	100			
		Нитразепам	5	10	1-4	26
		Зопиклон	7,5	15		3,5-6
		Мидазолам	7,5	15	30 мин	1,5-2,5
4	Миорелаксанты	Толперизон	50	100		
		Баклофен	10	25	2-3	4
5	Антидепрессанты	Амитриптилин	10	25		9-25
		Мапротилин	10	25		
6	Транквилизаторы	Феназепам	10	20		

**Уважаемые коллеги!**

**В этом году семинар с участием профессора Роджера Джеллиффа состоится 20 апреля в 16 часов в рамках XII Российского национального Конгресса «Человек и лекарство» в здании проведения Конгресса.**

Более подробную информацию можно получить в программе Конгресса или по тел. 104-1206.

**СЕМИНАР**

**«Популяционное ФК/ФД моделирование: последние достижения и перспективы развития»**

**Руководитель:** академик РАМН, профессор Сергиенко Валерий Иванович  
**Председатели:** Джеллифф Роджер, проф., Университет Южной Калифорнии, США;

Жердев Владимир Павлович, проф., д.м.н., Институт фармакологии РАМН;

Бондарева Ирина Борисовна, д.б.н., НИИ ФХМ МЗ РФ (104-12-06; 500-37-42; i\_bondareva@yahoo.com )

**ПРОГРАММА:**

- Джеллифф Р. (США) «Программа USC\*PACK для ФК/ФД моделирования: новая версия, последние разработки, клинические примеры использования».
- Бондарева И.Б. «Программа USC\*PACK: 10-летний опыт работы в России».
- Жердев В.П., Кольванов Г.Б., Литвин А.А. «Роль фармакокинетических и биофармацевтических исследований в оптимизации лекарственных форм препаратов с анксиолитическим действием».
- Джеллифф Р. (США) «Нелинейные модели фармакодинамики (моделирование нефротоксичности аминогликозидов)».
- Фирсов А.А., Лубенко И.Ю., Смирнова М.В. «Фармакокинетически обоснованное изучение фармакодинамики новых антибиотиков: даптомицин и стафилококки».
- Тотолян А.А., Афанасьев Б.В., Пчелинцев М.В. «Роль лекарственного мониторинга циклоспорина у онкогематологических больных после трансплантации для РТПХ».
- Сариев А.К., Кравцова О.Ю. «Экспериментальные и клинические исследования процесса глюкуроноконъюгации мексидола в различных популяциях».