

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

### ПЛАНИРОВАНИЕ ДИЗАЙНА И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВЫСОКОВАРИАБЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ РОЗУВАСТАТИНА

Д. П. Ромодановский, М. А. Драницына, Д. В. Горячев, Р. Р. Ниязов, Е. В. Гавришина<sup>1</sup>

В статье представлено определение высоковариабельного препарата, описаны существующие в настоящее время регуляторные рекомендации и подходы к изучению биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов, сформулированы рекомендации в отношении дизайна и оценки результатов исследований таких препаратов. Эти аспекты рассмотрены на примере расчетов, основанных на реальных данных из материалов регистрационных досье препаратов розувастатина.

**Ключевые слова:** исследования биоэквивалентности; биоэквивалентность; высоковариабельные препараты; розувастатин.

#### ВВЕДЕНИЕ

Среди множества лекарственных препаратов выделяют отдельную группу, которая характеризуется высокой вариабельностью таких фармакокинетических параметров как  $C_{\max}$  (максимальная концентрация в плазме крови) и  $AUC$  (площадь под кривой “концентрация – время”), являющихся основными изучаемыми параметрами в исследованиях биоэквивалентности, поскольку именно они лучше всего характеризуют биодоступность твердых лекарственных форм для приема внутрь с немедленным высвобождением. Такие препараты называют лекарственными препаратами с высоковариабельными фармакокинетическими параметрами (или высоковариабельными) [14]. Согласно наиболее часто используемому определению высоковариабельные лекарственные препараты – это препараты, у которых коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ) одного из 2 основных параметров биоэквивалентности ( $C_{\max}$  и  $AUC$ ) составляет  $\geq 30\%$ . Другими словами, это препараты, чья скорость и степень всасывания демонстрирует высокую вариабельность у одного и того же субъекта при приеме лекарственного препарата в одинаковой дозировке.

Вариабельность может быть обусловлена многими факторами, которые включают физиологические и патофизиологические различия абсорбции, пост-абсорбционное распределение, факторы, ассоциированные со свойствами фармацевтической субстанции, и факторы, ассоциированные с готовой лекарственной формой [4, 14].

В целом факторы, влияющие на вариабельность в исследованиях биоэквивалентности, можно разделить

на 2 группы: контролируемые и неконтролируемые (см. табл.1).

Влияние контролируемых факторов можно исключить надлежащим проведением исследования биоэквивалентности или надлежащей разработкой готового лекарственного препарата. Подтверждение последнего и есть цель любого исследования биоэквивалентности. Исключить влияние неконтролируемых факторов не представляется возможным, именно они и являются причиной отнесения лекарственных препаратов к высоковариабельным. Таким образом, высоковариабельные лекарственные препараты — это лекарственные препараты с неустранимой высокой вариабельностью фармакокинетических параметров, а не любые лекарственные препараты, показавшие высокую вариабельность фармакокинетических параметров в исследовании биоэквивалентности по фармакокинетическим конечным точкам.

Экспертами FDA в недавнем прошлом (в 2008 г.) проведен анализ актуальности проблемы высоковариабельных лекарственных препаратов [4]. Было выявлено, что в 11 % случаев результаты исследований биоэквивалентности свидетельствуют о высокой вариабельности препарата, причем достаточно часто такие препараты встречались среди ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы), часто называемых статинами.

Одним из представителей данной группы препаратов является розувастатин [11, 12], который считается более активным в липидснижающем действии, по сравнению с классическими, хорошо зарекомендовавшими себя в клинической практике статинами (аторвастатин и симвастатин) [11, 12]. В последнее время в России уже зарегистрировано или проходит исследования биоэквивалентности большое количество вос-

<sup>1</sup> ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия.

произведенных препаратов розувастатина. В ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава России представлен ряд отчетов об исследованиях биоэквивалентности одного из воспроизведенных розувастатинов. Исследования были запланированы и проведены с учетом предположения о высокой внутрииндивидуальной вариабельности розувастатина и обладали при этом некоторыми особенностями, речь о которых пойдет далее.

В общем случае высокая внутрииндивидуальная вариабельность приводит к тому, что для соответствия данных лекарственных препаратов критериям признания биоэквивалентности в исследованиях со стандартным дизайном (рандомизированное, двухэтапное, перекрестное в 2 последовательностях исследование с приемом однократной дозы) потребуется участие большего числа добровольцев. Например, чтобы 90 % доверительный интервал вокруг отношения геометрических средних фармакокинетических параметров находился в интервале 80 – 125 % при мощности исследования не менее 80 % необходимо включение не менее 32 субъектов при  $CV_{intra}$  равном 30 %, и прогнозируемом отношении генеральных средних, равном 1. Проведение исследований биоэквивалентности с таким количеством субъектов может быть проблематично, так как это требует наличия специализированных клинических и лабораторных центров, которые смогут обеспечить *одновременное* участие добровольцев (необходимо достаточное количество квалифицированного персонала, оборудования, расходных материалов и койко-мест), что сказывается на стоимости разработки.

В связи с этим для высоковариабельных лекарственных препаратов крайне желательно наличие и других подходов для подтверждения биоэквивалентности.

Таблица 1. Факторы, влияющие на вариабельность лекарственного препарата

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

В настоящее время согласно методическим указаниям “Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств”, утвержденным Министерством здравоохранения России в 2004 г., границы 90 %-ного доверительного интервала для отношений средних значений  $AUC$  должны попадать в интервал 80 – 125 %, а для  $C_{max}$  — 75 – 133 % (границы шире, так как, согласно методическим рекомендациям, априорно предполагается, что параметр  $C_{max}$  обладает большей вариабельностью) [2]. Однако такой подход не соответствует современным взглядам ведущих зарубежных регуляторов обращения лекарственных средств: FDA (Агентство по пищевым продуктам и лекарственным средствам США), EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам).

В исследованиях биоэквивалентности после однократного приема исследуемой дозы основными параметрами для анализа являются  $AUC_{0-t}$  (площадь под кривой “концентрация – время” до последней точки отбора),  $AUC_{0-\infty}$  (площадь под кривой “концентрация – время”, экстраполированная до бесконечности) и  $C_{max}$  (максимальная плазменная концентрация действующего вещества). Критерием для установления биоэквивалентности лекарственных препаратов для применения внутрь является отношение фармакокинетических параметров  $C_{max}$  и  $AUC$  исходного вещества или активного метаболита исследуемого препарата к такому же препарату сравнения, которое вместе с 90 %-ным доверительным интервалом вокруг этого отношения должно лежать в заранее установленных границах признания биоэквивалентности. Однако требования к проведению и оценке исследований биоэквивалентности в отношении допустимого диапазона признания биоэквивалентности несколько различаются в разных странах.

Так в России, согласно методическим указаниям “Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств”, утвержденным Министерством здравоохранения России в 2004 г. [2], сказано, что границы 90 %-ного доверительного интервала для отношений средних значений  $AUC$  должны попадать в интервал 80 – 125 %, а для  $C_{max}$  — 75 – 133 %. То есть для всех лекарственных препаратов вне зависимости от  $CV_{intra}$  определены более широкие пределы признания биоэквивалентности по показателю  $C_{max}$ , и не предполагается выделение отдельной группы высоковариабельных лекарственных препаратов. Такой подход ранее применялся и в Европейском союзе, однако в 2010 г. эти требования были пересмотрены в сторону ужесточения.

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

ность данного параметра у референтного препарата и рекомендуют репликативный (повторный) дизайн исследований и (или) подход с масштабированием [3, 10].

В целом же подходы в России и за рубежом одинаковые в отношении обычных препаратов. Применяются нулевые гипотезы:

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

и альтернативы:

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

где  $\mu_T/\mu_R$  – это отношение генеральных средних исследуемого и референтного препаратов в исходных единицах измерения;  $\theta_L$  и  $\theta_U$  – нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоэквивалентности.

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

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

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

В отношении же высоковариабельных лекарственных препаратов подходы FDA и ЕМА сходны, но имеются некоторые отличия. В основе обоих лежит подход биоэквивалентности в среднем с масштабированием (scaled average bioequivalence (SABE)) [5, 18]. Математически критерий для обоих подходов выглядит следующим образом:

$$-\theta_s \leq (\mu_{lnT} - \mu_{lnR})/\sigma_W \leq \theta_s, \quad (I)$$

где  $\sigma_W$  – оценка внутрииндивидуальной вариабельности  $C_{max}$  референтного препарата.

В ЕМА условие (I) представляют в виде:

$$-\theta_s \sigma_W \leq \mu_{lnT} - \mu_{lnR} \leq \theta_s \sigma_W. \quad (II)$$

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

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

или

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

где  $\sigma_0$  и  $\sigma_W$  по сути служат для варьирования границ признания биоэквивалентности ( $\sigma_0 = 0,294$ , регуляторная константа;  $\sigma_W$  – оценка внутрииндивидуальной вариабельности  $C_{max}$  референтного препарата).

Отношение  $\theta/\sigma_0$  или  $0,223/0,294$  называют регуляторной константой и обозначают  $k$ ,  $k = 0,76$ .

Таким образом, нижняя граница для разности фармакокинетических показателей представляет собой  $-0,76 \cdot \sigma_W$ , а верхняя граница –  $0,76 \cdot \sigma_W$  на логарифмической шкале.

Запись формулы для определения нижней и верхней границы признания биоэквивалентности для величин в исходных единицах измерения выглядит так:

$$[L, U] = \exp[\pm k\sigma_W].$$

Расширение границ 90 % доверительного интервала возможно только для  $C_{max}$  и только в пределах 69,84 – 143,19. При этом точечная оценка отношения геометрических средних должна находиться в пределах 80 – 125 %.

В FDA модель (I) записывают традиционно несколько по-другому, возводя все части неравенства в квадрат и получая:

$$(\mu_{lnT} - \mu_{lnR})^2 \leq \theta_s^2 \sigma_W^2. \quad (III)$$

По аналогии с ЕМА, неравенство можно преобразовать следующим образом:

$$(\mu_{lnT} - \mu_{lnR})^2 \leq (\theta_U/\sigma_0)^2 \cdot \sigma_W^2$$

или

$$(\mu_{lnT} - \mu_{lnR})^2 \leq (0,223/\sigma_0)^2 \cdot \sigma_W^2,$$

Таблица 2. Результаты ANOVA для  $\ln C_{max}$  в “спроектированном” модельном исследовании на основе реальных данных о концентрациях из регистрационных досье препаратов розувастатина

Показатель	Одномерный критерий значимости для $\ln C_{max}$ . Сигма-ограниченная параметризация. Декомпозиция гипотезы				
	SS	df	MS	F	p
Свободный член	–	0	–	–	–
Субъект	16,63621	40	0,415905	5,590316	0,000000
Лекарственная форма	0,03244	1	0,032438	0,436005	0,510954
Последовательность	–	0	–	–	–
Период	0,05800	1	0,057995	0,779536	0,379928
Эффект переноса	0,00049	1	0,000489	0,006578	0,935560
Ошибка	5,95179	80	0,074397	–	–

Примечание: SS – сумма квадратов отклонений; df – степени свободы; MS – средние квадраты; F – F-критерий; p – степень значимости.

где  $\sigma_0$  является регуляторной константой,  $\sigma_0 = 0,25$ ;  $\sigma_W$  – оценка внутрииндивидуальной вариабельности  $AUC$  или  $C_{\max}$  референтного препарата. Однако эта формула для расширения границ применяется в том случае, если  $\sigma_W \geq 0,294$ , в противном случае используются стандартные границы признания биоэквивалентности 80 – 125 % [6].

При записи формулы (III) в виде:

$$(\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2 - \theta_s^2 \sigma_W^2 = 0, \quad (IV)$$

препараты признаются биоэквивалентными, если верхняя граница 95 %-ного доверительного интервала для разности  $[(\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2 - \theta_s^2 \sigma_W^2]$  будет меньше или равна нулю, в дополнение к тому, что отношение геометрических средних фармакокинетических показателей 2 препаратов будет находиться между значениями 0,8 и 1,25.

Для построения соответствующего одностороннего 95 %-ного доверительного интервала рекомендуется использовать аппроксимацию Howe's Approximation I [8, 9].

Общая схема расчета доверительного интервала в данном случае состоит в следующем. При использовании полученных в исследовании данных для оценки 2 независимых слагаемых из уравнения (IV) можно записать:

$$E_m = (\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2$$

$$E_s = (0,223/\sigma_0)^2 \cdot \sigma_W^2,$$

При построении доверительных интервалов для  $E_m$  и  $E_s$  с учетом распределения данных рассчитывают их доверительные границы:

$$C_m = (|m_t - m_r| + t_{\alpha, N-S} \cdot SE)^2$$

$$C_s = \theta_s^2 \cdot (N - S) \cdot S_w^2 / \chi_{\alpha, N-S}^2,$$

где  $t$  и  $\chi^2$  квантили распределений Стьюдента и  $\chi$ -квадрат при  $\alpha = 0,95$  и  $N - S$  степенях свободы ( $N$  – субъекты,  $S$  – последовательности), значения приводятся в соответствующих таблицах квантилей.  $SE$  – это стандартная ошибка разности средних.

Метод Howe с использованием длин доверительных интервалов для слагаемых в формуле (IV):

$$L_m = (C_m - E_m)^2 \text{ и } L_s = (C_s - E_s)^2$$

дает возможность получить искомую границу доверительного интервала:

$$C_L = E_m - E_s + \sqrt{L_m + L_s}.$$

Таким образом, ЕМА допускает расширение границ признания биоэквивалентности для  $C_{\max}$  на основании  $\sigma_W$  ( $CV_{intra}$ ) препарата сравнения с использованием коэффициента масштабирования 0,76 ( $\ln(1,25)/0,294$ ) в

пределах 69,84 – 143,19 (соответствует  $CV_{intra} \leq 50$  %), точечная оценка значений отношения геометрических средних должна быть в диапазоне 0,8 – 1,25.

FDA рекомендует оценку биоэквивалентности в среднем с масштабированием, также основанную на  $\sigma_W$  ( $CV_{intra}$ ) препарата сравнения, но с другим коэффициентом масштабирования  $[\ln(1,25)/0,25]$ . Масштабирование разрешено и для  $C_{\max}$ , и для  $AUC$  (границы признания определяются по более вариабельному показателю). FDA не ограничивает масштабирование. Препараты признаются биоэквивалентными, если верхняя граница 95 %-ного доверительного интервала для разности  $[(\mu_{\ln T} - \mu_{\ln R})^2 - \theta_s^2 \sigma_W^2]$  будет меньше или равна нулю. Точечная оценка значений также должна находиться в интервале 0,8 – 1,25.

В проекте правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (версия от 14.05.2015 г.) в отношении высоковариабельных препаратов описан подход, аналогичный ЕМА [1].

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

Вычисляется  $CV_{intra}$  по формуле:

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

или

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

В связи с вышесказанным, очевидна актуальность подготовки рекомендаций в отношении планирования, дизайна и оценки результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов с учетом современных позиций ведущих мировых регуляторов, а их применение рассмотрим на примере препарата из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы — розувастатина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ регуляторных требований к дизайну и оценке результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов FDA, ЕМА и проекта правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (версия от 14.05.2015 г.).

Проведен ретроспективный анализ регистрационных досье препаратов розувастатина на предмет выявления признаков возможной высокой вариабельности по критериям: особенности дизайна исследований биоэквивалентности, выявленные факты  $CV_{intra} \geq 30$  %. “Спроектировано” модельное исследование на основе реальных данных о концентрациях



розувастатина с целью анализа выявленных особенностей в дизайне исследований вероятно высоковариабельного препарата. В рамках модельного исследования проведен расчет основных фармакокинетических параметров  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$ .  $AUC_{0-t}$  рассчитан методом трапеций. Фармакокинетические параметры были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (Analysis of variance (ANOVA)) [10]. В ANOVA были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариабельность данных: различия между препаратами, различия между субъектами (межиндивидуальные различия), последовательность приема препаратов, периоды исследования, эффект переноса. На основании полученных значений был определен  $CV_{intra}$  для препаратов, рассчитаны 90 %-ные доверительные интервалы с использованием программ Statistica 10, Microsoft Office Excel 2007.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведения научно-исследовательской работы по выявлению высоковариабельных лекарственных препаратов был проведен ретроспективный анализ отчетов и протоколов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов розувастатина с учетом рекомендаций FDA для розувастатина [7].

Осуществлен анализ литературных источников и данных, полученных по запросам в поисковых системах (PubMed, Google, Researchgate) в Интернете, с целью оценки дизайна и результатов исследований биоэквивалентности препаратов розувастатина. Критерии поиска - “биоэквивалентность высоковариабельных лекарственных препаратов”, “розувастатин”. В ходе поиска найдено 12 открытых источников, описывающих исследования биоэквивалентности розувастатина. Среди них проведен более узкий поиск с целью выявления приемлемых для анализа данных по критерию наличия сведений о дизайне исследования, количеству включенных в статистический анализ субъектов, полученных 90 %-ных доверительных интервалов и по данным о  $CV_{intra}$  или  $MSE$  (среднеквадратическая ошибка). По результатам поиска найдено 4 источника, соответствующих всем необходимым критериям. Выявлены и обобщены ключевые аспекты в дизайне проведенных исследований, а также проанализированы полученные в исследованиях результаты (полученные исследователями 90 %-ные доверительные интервалы и  $CV_{intra}$ ). Если сведения о  $CV_{intra}$  не были указаны,

нами производился расчет  $CV_{intra}$  на основании полученных доверительных интервалов.

В результате анализа были выявлены некоторые особенности в дизайне ряда исследований и в способе математической обработки результатов исследований, присущие высоковариабельным препаратам.

Согласно материалам таких регистрационных досье предполагалось, что розувастатин может обладать высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, в связи с чем для исследований биоэквивалентности был выбран полуповторный перекрестный дизайн исследования с 3 периодами в 2 последовательностях с определением  $CV_{intra}$  референтного препарата для возможного расширения границ признания биоэквивалентности до 75 – 133 % в случае высокого значения  $CV_{intra}$  ( $\geq 30\%$ ). В ряде исследований  $CV_{intra}$   $C_{max}$  референтного препарата оказался  $\geq 30\%$ , в соответствии с чем границы признания биоэквивалентности были расширены до 75 – 133 %, однако 90 %-ные доверительные интервалы, построенные для отношения средних  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  с учетом повторного дизайна, попадали в интервал 80 – 125 %.

На основании выявленных в результате анализа сведений о дизайне исследований потенциально высоковариабельных препаратов розувастатина в рамках настоящей работы мы “спроектировали” модельное исследование на основе реальных данных о концентрациях из регистрационных досье препаратов розувастатина.

Модельное исследование предполагалось трехпериодным в 2 последовательностях с определением  $CV_{intra}$  референтного препарата для возможного расширения границ признания биоэквивалентности до 75 – 133 % в случае высокого значения  $CV_{intra}$  ( $\geq 30\%$ ). В случае  $CV_{intra} < 30\%$  предполагалось применять стандартные границы признания биоэквивалентности. В исследование включали данные 42 субъектов, количество временных точек было выбрано 17, длительность предполагаемого отбора образцов составляла 96 ч.

Были рассчитаны и значения показателей  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$ , и их логарифмы для каждого предполагаемого исследуемого препарата. Полученные данные были подвергнуты ANOVA. При ANOVA оценивали вклад в вариабельность эффекта переноса дополнительно к стандартным факторам для исследований с дизайном 2×2: различия между лекарственными препаратами, субъектами исследования, последовательностями

Таблица 3. Рассчитанные  $CV_{intra}$  и 90 % доверительные интервалы для  $C_{max}$  в “спроектированном” модельном исследовании на основе реальных данных о концентрациях из регистрационных досье препаратов розувастатина

$\mu_T/\mu_R$	$MSE$	$CV_{intraRef}$	$CV_{intraTest}$	$CL_L$	$CL_U$
1,00382	0,074397	0,297339	0,224253	96,80%	110,58%

**Примечание:**  $C_{max}$  – максимальная концентрация;  $\mu_T/\mu_R$  – отношение генеральных средних показателей  $C_{max}$  исследуемого и референтного препарата;  $MSE$  – средний квадрат “ошибки”;  $CV_{intraRef}$  – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности референтного препарата;  $CV_{intraTest}$  – тестового препарата;  $CL_L$  – нижняя граница 90 % доверительного интервала;  $CL_U$  – верхняя граница 90 % доверительного интервала.

Таблица 4. Анализ опубликованных данных исследований биоэквивалентности розувастатина

№ литературного источника	Дизайн	<i>n</i>	Дозировка, мг	$C_{max}$ , 90% ДИ	$AUC_{0-t}$ , 90% ДИ	$CV_{intra}$ $C_{max}$ , %	$CV_{intra}$ $AUC_{0-t}$ , %
1. Singh S. S., et al. [16]	2 × 2	14	20	91,45 – 114,24	84,88 – 122,25	14**	23,3**
2. Tippabhotla S. K., et al. [17]	2 × 2	40	5	93,40 – 116,4	93,61 – 112,10	28,5*	23,2*
3. Zhang D., et al. [19]	2 × 2	20	10	99,4 – 111,1	96,2 – 110,8	10,2**	13**
4. PAR Rosuvastatine Torrent [13]	2 × 2	48	20	0,87 – 1,01	0,89 – 1,00	21**	16,4**
5. PAR Rosuvastatine Torrent [13]	2 × 2	48	40	0,87 – 1,04	0,91 – 1,02	25,3**	16**

**Примечание:** *n* – количество добровольцев;  $CV_{intra}$  – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; \* – данные получены из источника; \*\* – рассчитанные данные; 2 × 2 – рандомизированное двухпериодное перекрестное в 2 последовательностях исследование с приемом однократной дозы натощак.

приема исследуемых препаратов и периодами исследования.

Были рассчитаны  $CV_{intra}$  для показателя  $C_{max}$  препаратов и границы соответствующего доверительного интервала (подробно методику соответствующих расчетов для исследований с повторениями можно найти, например, у Chow [15]). Также была проведена проверка гомоскедастичности, в ходе которой гипотеза о равенстве внутрииндивидуальных вариабельностей исследуемого и референтного препарата не была отвергнута на уровне значимости 0,05. Основные результаты представлены в табл. 2 и 3.

Вследствие того, что  $CV_{intra}$  по данным наших расчетов не превысил 30 %, хотя и оказался близким к границе высокой вариабельности, необходимости использования расширенного интервала признания, строго говоря, не возникло, при этом получился сравнительно узкий доверительный интервал. Можно предположить, что даже при  $CV_{intra}$ , несколько превышающем 30 %, будет показана биоэквивалентность в стандартных пределах 80 – 125 %.

Полученные результаты согласуются с результатами ретроспективного анализа регистрационных досье препаратов розувастатина.

С целью сравнительной оценки используемых дизайнов и полученных результатов были проанализированы результаты опубликованных исследований биоэквивалентности розувастатина. В результате проведенного поиска было обнаружено 5 доступных источников (см. табл. 4) [13, 16, 17, 19].

$CV_{intra}$  рассчитана исходя из известных значений полученных 90 % доверительных интервалов и данных о количестве добровольцев, включенных в статистический анализ по следующим формулам.

Вычислялась точечная оценка по доверительным интервалам с использованием формулы:

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

Далее определяли разницу между верхней границей доверительного интервала и значением полученной точечной оценки на логарифмической шкале:

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

Затем определяли значение средней квадратичной ошибки ( $MSE$ ) по формуле:

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

По значению  $MSE$  вычисляли  $CV_{intra}$  по формуле:

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

Таким образом, в результате проведенного нами анализа можно сказать, что по данным литературы не наблюдается высокой внутрииндивидуальной вариабельности параметров розувастатина  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$ , но полученные значения  $CV_{intra}$  колебались в относительно широких пределах в указанных исследованиях. Это может быть связано с тем, что численность добровольцев в исследованиях существенно варьировала. Дизайны всех исследований были схожими: рандомизированное, двухпериодное, перекрестное в 2 последовательностях исследование с приемом однократной дозы.

## ВЫВОДЫ

1. Высоковариабельные лекарственные препараты характеризуются величиной внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров (главным образом  $C_{max}$ ), превышающей 30 %.

2. В случае подтверждения вариабельности  $C_{max}$  референтного лекарственного препарата более 30 % для  $C_{max}$  возможно использование более широких границ признания биоэквивалентности.

3. В отношении препаратов розувастатина получены противоречивые сведения в отношении  $CV_{intra}$   $C_{max}$ : результаты ретроспективного анализа регистрационных досье свидетельствуют о высокой вариабельности таких препаратов, в то время как по литературным данным препараты розувастатина не относятся к высоковариабельным. Данные проведенного модельного исследования показали внутрииндивидуальную вариабельность  $C_{max}$  около 30 %, хотя и не превышающую это пограничное значение.

4. Отсутствие к настоящему времени надежных данных, опровергающих высокую вариабельность препаратов розувастатина, рекомендуется предусмат-

ривать дизайны исследований биоэквивалентности как для высоковариабельных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (версия 2 от 20.02.2015 г.). Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%B0%20%D0%91%D0%AD%D0%98%20%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B3%2020.02.2015%20%D0%BD%D0%B0%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82.pdf>. [cited 2015 May 20]
2. “Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств” (методические указания утв. Минздравсоцразвития РФ, Москва (2004); *Фармакокинет. и фармакодинами.*, **1**(2), 14 (2005).
3. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>. [cited 2015 May 20].
4. B. M. Davit, D. P. Conner, B. Fabian-Fritsch, et al., *Am. Assoc. Pharm. Sci.*, **10**, 148 – 151 (2008).
5. B. M. Davit, M. L. Chen, D. P. Conner, et al., *Am. Assoc. Pharm. Sci.*, **14**(4), 915 – 924 (2012).
6. Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>. [cited 2015 May 20].
7. Guidance on Rosuvastatin Calcium. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM089603.pdf>. [cited 2015 May 20].
8. W. G. Howe, *J. Am. Statist Assoc.*, **69**, 789 – 794 (1974).
9. T. Hyslop, F. Hsuan, D. J. Holder, *Stat. Med.*, **19**(20), 2885 – 2897 (2000).
10. Investigation of bioequivalence (CPMP / EWP / QWP / 1401 / 98 Rev. 1). European Medicines Agency. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf). [cited 2015 May 20].
11. P. H. Jones, M. N. Davidson, et al., *Am. J. Cardiol.*, **93**(2), 152 – 160 (2003).
12. P. H. Jones, D. B. Hunninghake, K. C. Ferdinand, et al., *Clin Ther.*, **26**(9), 1388 – 1399 (2004).
13. Public Assessment Report Rosuvastatine Torrent 5 mg, 10 mg, 20 mg and 40 mg, film-coated tablets (rosuvastatin calcium). Available from <http://mri.medagencies.org/download/NLH2854002PAR.pdf>. [cited 2015 May 20].
14. V. P. Shah, A. Yacobi, W. H. Barr, et al., *Pharm. Res.*, **13**, 1590 – 1594 (1996).
15. Chow Shein-Chung, Liu Jen-Pei, *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*, 3d Ed., Taylor & Francis Group, LLC (2009).
16. S. S. Singh, K. Sharma, H. Patel, et al., *J. Braz. Chem. Soc.*, **16**(5), 944 – 950 (2005).
17. S. Thota, S. K. Tippabhotla, S. M. Khan, M. Nakkawar, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **5**(3), 289 – 293 (2013).
18. L. Tothfalusi, L. Endrenyi, A. G. Arieta, *Clin. Pharmacokinet.*, **48**, 725 – 743 (2009).
19. D. Zhang, J. Zhang, X. Liu, et al., *Pharmacol. Pharm.*, **2**, 341 – 346 (2011).

Поступила 17.06.15

## PLANNING THE DESIGN AND ESTIMATING THE RESULTS OF INVESTIGATIONS OF BIOEQUIVALENCE OF HIGHLY VARIABLE DRUGS BY EXAMPLE OF ROSUVASTATIN

D. P. Romodanovskii, M. A. Dranitsyna, D. V. Goryachev, R. R. Niyazov, and E. V. Gavrishina

State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Petrovskii bul. 8, Moscow, 127051 Russia

The article gives a definition of highly variable drugs, describes currently existing regulatory guidance and approaches to the study of bioequivalence of highly variable drugs, and formulates recommendations on the design and evaluation of the results of studies of such drugs. These aspects are considered by the example of calculations based on actual data from the registration dossiers materials for rosuvastatin.

**Keywords:** bioequivalence investigations; bioequivalence; highly variable drugs; rosuvastatin.