



ОБЗОР ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Д.Б.Касимова

EMU University, г.Ташкент, Узбекистан

e-mail: kasimova.dilafruz@mail.ru

Введение

Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) — степень подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства по отношению к референтному препарату (обычно — дженерика к оригинальному патентованному средству). Определяется экспериментально, *in vivo*. Основные критерии биоэквивалентности — степень и скорость всасывания лекарства, время достижения максимальной концентрации в крови и её значение, характер распределения препарата в тканях и жидкостях организма, тип и скорость выведения препарата. Выделяют также фармацевтическую биоэквивалентность, которая рассматривается, как полное воспроизведение препаратом-дженериком состава и лекарственной формы оригинального лекарственного препарата.

Цель. Изучить теоретические аспекты современных методов по определению биологической эквивалентности лекарственных средств. Цель проведения исследований биоэквивалентности — доказать эквивалентность воспроизведенного (гибридного) лекарственного препарата референтному лекарственному препарату по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного лекарственного препарата, на воспроизведенный (гибридный) лекарственный препарат. Проведение исследований биоэквивалентности требуется при внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата (в частности, при изменении состава вспомогательных веществ, технологии производства, места производства, укрупнении или разукрупнении промышленной серии и т. д.), на предрегистрационном этапе при существенном изменении состава, технологии производства лекарственного препарата (если основные доклинические и клинические исследования проведены с неизменным лекарственным препаратом и необходимо экстраполировать полученные данные о безопасности и эффективности на измененный лекарственный препарат), при изменении лекарственной формы с немедленным высвобождением на лекарственную



форму с модифицированным высвобождением, разработке комбинированных лекарственных препаратов и в иных случаях (1) .

Методы и материалы. Ключевые параметры (*in vivo*), фармацевтическая эквивалентность, дизайн исследования биоэквивалентности, расчет необходимого объема выборки.

Результаты. Чаще всего биоэквивалентность устанавливается в ходе проведения клинических исследований с участием здоровых добровольцев (субъектов исследования). Однако, в случае если лекарственный препарат способен нанести гарантированный вред здоровью, такие исследования проводятся с участием пациентов, которым показано применение данного препарата, к примеру у пациентов страдающих ВИЧ и онкологическими заболеваниями. Непосредственная оценка биоэквивалентности проводится на основании сравнения фармакокинетических параметров исследуемых лекарственных препаратов, полученных после приема этих препаратов субъектами исследования. В соответствии с применимыми требованиями биоэквивалентность оценивается на основании параметров AUC (площадь под фармакокинетической кривой) и C_{max} (максимальная концентрация). Для этого оцениваемые параметры подвергаются логарифмическому преобразованию, а затем статистическому анализу, который проводится с учетом влияния факторов: лекарственный препарат, период, последовательность, субъект. В ходе статистического анализа выполняется вычисление 90 % доверительных интервалов для разницы логарифмически преобразованных параметров между референтным и тестируемым препаратами (LSM Difference). В случае если искомый доверительный интервал находится в границах 80.00 — 125.00 %, тестируемый лекарственный препарат признается биоэквивалентным референтному лекарственному препарату. В исследованиях биоэквивалентности применяются следующие типы дизайна (общий план исследования): параллельный дизайн, перекрестный дизайн 2X2, репликативный дизайн, адаптивный дизайн.

Как правило, исследования биоэквивалентности проводятся по перекрестному дизайну 2X2. Это означает, что каждый субъект исследования (доброволец) принимает оба препарата. Общая популяция добровольцев в данном случае делится на две группы — последовательности. Одна группа «TR» сперва принимает тестируемый лекарственный препарат, затем референтный. Вторая группа «RT» принимает препараты в обратной последовательности. Между приемами лекарственного препарата дизайном исследования предполагается «период отмывки» — это время необходимое для того, что бы препарат



полностью вывелся из организма. В случае если препарат выводится из организма очень медленно, исследование биоэквивалентности может быть проведено по параллельному дизайну. В этом случае каждый доброволец принимает один лекарственный препарат. Проведение исследования по репликативному дизайну возможно если для фармакокинетических параметров этого препарата характерна высокая вариабельность. В этом случае каждый доброволец может принимать лекарственный препарат 3 или 4 раза. Расчет необходимого объема выборки — важная часть при планировании исследования биоэквивалентности, так как для возможности проведения такого исследования размер популяции должен быть обоснован с научной и этической точки зрения. При расчете необходимого количества участников обычно используются данные внутри-индивидуальной вариации исследуемых фармакокинетических параметров. Для реализации таких расчетов может быть применен пакет Power TOST для среды вычислений R Project (2) или при помощи пакета ClinicalTrialUtilities (3,4) для среды вычислений Julia (5). Также при вычислении объема выборки могут быть использованы алгоритмы на основе методов Монте-Карло, при этом возможна оценка необходимой выборки с учетом влияния других параметров (гетероскедастичность, адаптивный дизайн и др.) (6). Исследования биоэквивалентности обеспечивают достаточную эффективность и безопасность «качественного дженерика», сравнимую с качеством оригинального лекарственного средства. Причинами неполной биоэквивалентности является различия в составе и структуре субстанций для производства препарата (примеси, изомерия, кристаллическая форма и пр.); различия в составе вспомогательных веществ, использованных для производства дженерика; различия в технологии производства лекарственных форм

Ключевыми параметрами являются (in vivo): Сравнение площади под кривой «концентрация-время» (AUC — общее количество всосавшегося вещества), максимальной концентрации в плазме и время ее достижения.

Фармацевтическая эквивалентность: Препараты содержат одинаковые активные вещества, в той же дозе, форме и соответствуют стандартам качества. Обязательна для регистрации дженериков, обеспечивая безопасность и эффективность, аналогичную оригиналу.

Выводы. Изучены теоретические аспекты современных методов по определению фармацевтической эквивалентности лекарственных средств на основании последних научных исследований. Исследования биоэквивалентности проводятся, когда невозможно или неэтично проводить масштабные клинические испытания для каждого дженерика.



ЛИТЕРАТУРА

1. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза
2. *Detlew Labes, Helmut Schuetz, Benjamin Lang. Power and Sample Size Based on Two One-Sided t-Tests (TOST) for (Bio) Equivalence Studies.* <https://cran.r-project.org/web/packages/PowerTOST>. Дата обращения: 15 ноября 2018. Архивировано 15 ноября 2018 года.
3. *ClinicatTrialUtilities* [GitHub repository. https://github.com/PharmCat/ClinicalTrialUtilities.jl](https://github.com/PharmCat/ClinicalTrialUtilities.jl). PhatmCat.net. Дата обращения: 9 июля 2019. Архивировано 3 апреля 2022 года.
4. *ClinicatTrialUtilities: обзор.* <https://pharmcat.net/statistics/4192/clinicaltrialutilities-rew/>. PhatmCat.net. Дата обращения: 9 июля 2019. Архивировано 9 июля 2019 года.
5. *The Julia Programming Language.* <https://julialang.org>. Дата обращения: 9 июня 2022. Архивировано 21 февраля 2017 года.
6. *V. S. Arnautov, D. V. Reikhart, A. S. Borisov. Determination of Cohort Size for Studies of Bioequivalence Using Computer Modeling (англ.) // Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2017-10. — Vol. 51, iss. 7. — P. 528–532. — ISSN 1573-9031 0091-150X, 1573-9031. — doi:10.1007/s11094-017-1648-6.* Архивировано 15 ноября 2018 года.