



Анализ особенностей планирования исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном для лекарственных препаратов, аналогов эндогенных соединений адеметионина

Н. Н. Ерёменко^{1,2}✉

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Ерёменко Наталья Николаевна. E-mail: Eremenkonn2014@gmail.com

ORCID: Н. Н. Ерёменко – <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>.

Статья поступила: 31.01.2025

Статья принята в печать: 14.03.2025

Статья опубликована: 14.03.2025

Резюме

Введение. Адаптивный дизайн клинических исследований биоэквивалентности представляет собой более гибкий подход, позволяющий вносить изменения в протоколы в ходе исследования на основании накопленных данных. Для лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений, к которым относится адеметионин, это может быть рациональным выбором, учитывая присутствие их эндогенных концентраций, возможные физиологические колебания и гомеостатические механизмы. Поскольку адеметионин включен в клинические рекомендации МЗ РФ по лечению различных заболеваний печени, большой интерес вызывает разработка воспроизведенных препаратов, что требует тщательного планирования клинических исследований.

Цель. Анализ разрешенных протоколов клинических исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном для ЛП – аналога эндогенного соединения адеметионина, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Материалы и методы. В базе данных разрешенных клинических исследований ГРЛС МЗ РФ был проведен поиск протоколов по ключевым словам «адаптивный дизайн», «биоэквивалентность» за период с 2023 по 2024 год.

Результаты и обсуждение. В статье проводится анализ 9 протоколов биоэквивалентности с адаптивным дизайном по Potvin C лекарственных препаратов – аналогов эндогенного соединения адеметионина, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Первичными конечными точками являлись фармакокинетические параметры C_{max} и AUC_{0-t} . В качестве оцениваемого аналита изучался адеметионин. В 77,8 % протоколов планировалась оценка эндогенного фона адеметионина с последующей коррекцией фармакокинетических показателей. В изучаемых протоколах расчет размера выборки не проводился, так как значение коэффициента внутрииндивидуальной вариации (CV_{intra}) C_{max} и AUC_{0-t} адеметионина в литературе не описано.

Заключение. Результаты анализа показали, что для разработки воспроизведенных препаратов адеметионина рациональным является корректно спланированное исследование биоэквивалентности с выбором адаптивного дизайна (до момента публикации в специализированной литературе значений CV_{intra} адеметионина), с оценкой эндогенного фона. Учитывая модифицированную лекарственную форму, в клинической разработке данных препаратов необходимым является проведение исследований биоэквивалентности с приемом препаратов натощак и после приема пищи.

Ключевые слова: биоэквивалентность, эндогенные вещества, адаптивный дизайн, коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности, адеметионин

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Н. Н. Еременко – идея, планирование исследования, разработка дизайна исследования, сбор и систематизация данных литературы и данных руководящих документов и протоколов исследований, проведение сравнительного анализа, обобщение результатов исследования, формулировка выводов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Соответствие принципам этики. Все анализируемые одобренные протоколы клинических исследований соответствовали принципам, установленным международными и национальными этическими стандартами. Каждый протокол клинического исследования был одобрен независимым этическим комитетом.

Для цитирования: Ерёмченко Н. Н. Анализ особенностей планирования исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном для лекарственных препаратов, аналогов эндогенных соединений адеметинина. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2025;14(2):204–211. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2028>

Analysis of the features of planning bioequivalence studies with adaptive design for drug products analogous to endogenous compounds ademetonine

Natalia N. Eremenko^{1,2}✉

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 8/2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

² I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ **Corresponding author:** Natalia N. Eremenko. **E-mail:** Eremenkonn2014@gmail.com

ORCID: Natalia N. Eremenko – <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>.

Received: 31.01.2025

Accepted: 14.03.2025

Published: 14.03.2025

Abstract

Introduction. Adaptive design in clinical bioequivalence studies offers a more flexible approach, allowing for modifications to protocols during the trial based on accumulated data. This is particularly relevant for drugs that are analogs of endogenous compounds, such as ademetonine, due to the presence of endogenous concentrations, potential physiological fluctuations, and homeostatic mechanisms. Given that ademetonine is included in the clinical guidelines by the Ministry of Health of the Russian Federation for treating various liver diseases, there is significant interest in developing generic formulations, which necessitates careful planning of clinical studies.

Aim. The aim of this work is to analyze approved protocols for bioequivalence studies with adaptive designs for a drug product that is an analog of the endogenous compound ademetonine, specifically enteric-coated tablets.

Materials and methods. A search was conducted in the database of approved clinical trials by the State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation using keywords "adaptive design" and "bioequivalence" for the period from 2023 to 2024.

Results and discussion. The article analyzes nine bioequivalence protocols with adaptive designs related to Potvin C's methodology for drugs analogous to the endogenous compound ademetonine in enteric-coated tablet form. The primary endpoints were pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} . Ademetonine was studied as the evaluated analyte. In 77.8 % of the protocols, there was a planned assessment of the endogenous background of ademetonine followed by adjustments to pharmacokinetic parameters. Sample size calculations were not performed in these protocols due to the lack of reported values for the coefficient of intra-individual variation (CV_{intra}) for C_{max} and AUC_{0-t} of ademetonine in literature.

Conclusion. The analysis results indicate that a well-planned bioequivalence study with an adaptive design (until CV_{intra} values for ademetonine are published in specialized literature) is rational for developing generic formulations of ademetonine, with an assessment of the endogenous background. Considering the modified dosage form, it is necessary to conduct bioequivalence studies with administration both fasting and after meals.

Keywords: bioequivalence, endogenous substances, adaptive design, coefficient of intra-individual variability, ademetonine

Conflict of interest. The author declare that he has no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Natalia N. Eremenko – idea generation, study planning, research design development, literature data collection and systematization, comparative analysis execution, summarizing research results, formulation of conclusions.

Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution "National Center for Expertise of Medical and Social Development" of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00001-25-00 for applied scientific research (state registration number of research work 124022300127-0).

Compliance with the principles of ethics. All analyzed approved clinical trial protocols complied with the principles established by international and national ethical standards. Each clinical trial protocol was approved by an independent ethics committee.

For citation: Eremenko N. N. Analysis of the features of planning bioequivalence studies with adaptive design for drug products analogous to endogenous compounds ademetonine. *Drug development & registration.* 2025;14(2):204–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2028>

ВВЕДЕНИЕ

Адаптивный дизайн клинических исследований (КИ) представляет собой современный и гибкий подход, позволяющий вносить изменения в протоколы исследований на основе анализа накопленных данных (ICH E20: Adaptive Clinical Trials, 2024). Адаптивные дизайны все чаще используются в исследованиях биоэквивалентности (БЭ), они позволяют вносить изменения в исследование, изменять размер выборки на основе промежуточных результатов, что может быть особенно полезно в исследованиях с изучением лекарственных препаратов (ЛП) с высокой изменчивостью или неопределенностью в отношении индивидуальной вариабельности [1–5]. Данный дизайн КИ БЭ становится особенно актуальным для ЛП, являющихся аналогами эндогенных соединений, таких как адеметионин. С учетом наличия эндогенных концентраций, физиологических колебаний и гомеостатических механизмов адаптивный дизайн может быть рациональным выбором для разработки и изучения таких ЛП.

Адеметионин – это эндогенное соединение, ключевой донор метила в организме, участвующий в различных метаболических процессах, включая реакции метилирования ДНК, белков и липидов, а также в синтезе нейротрансмиттеров, фосфолипидов и глутатиона [6], что важно для функции печени и терапии ее патологий [7]. ЛП адеметионина включены в клинические рекомендации МЗ РФ по лечению различных заболеваний печени (клинические рекомендации МЗ РФ «Алкогольная болезнь печени», 2024; «Неалкогольная жировая болезнь печени», 2024; «Внутрипеченочный холестаз при беременности», 2024; «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых», 2022).

При планировании исследований биоэквивалентности ЛП – аналогов эндогенных соединений необходимо учитывать эндогенные концентрации вещества с возможными физиологическими колебаниями, метаболические пути, насыщенность ферментов и обратимую взаимоконверсию, генетические полиморфизмы, циркадные ритмы и особые условия диеты [8]. По данным Corrillero Bravo A. et al. (2022) [9], у здоровых взрослых фоновые уровни адеметионина (S-аденозил-L-метионин, SAM) в плазме составляют около 120 ± 36 нМ. По данным S. H. Kirsch et al. (2009) [10] и J. Zhang et al. (2022) [11], фоновые уровни SAM в плазме крови здоровых людей составляют около 30–40 нг/мл. Известно, что на уровень SAM в плазме влияют такие факторы, как возраст, индекс массы тела и образ жизни, курение, веганская диета. Питательные вещества, участвующие в одноуглеродном метаболизме, такие как холин, метионин и S-аденозилгомоцистеин, тесно связаны с концентрацией SAM в плазме [11]. Генетические полиморфизмы, особенно в генах метионинаденозилтрансфера-

зы, также могут влиять на уровни SAM, известно, что в некоторых популяциях наблюдаются заметные гендерные эффекты [11].

Таким образом, разработка воспроизведенных ЛП адеметионина требует тщательного планирования КИ БЭ с учетом отнесения адеметионина к аналогам эндогенных соединений с обязательной оценкой эндогенного фона и с учетом разрабатываемой модифицированной лекарственной формы – таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Цель исследования: проанализировать одобренные протоколы КИ БЭ с адаптивным дизайном для ЛП – аналога эндогенного соединения адеметионина на предмет особенностей планирования, в частности обоснованности выбора данного дизайна, оценки соответствия достаточности определения эндогенного фона и расчета размера выборки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе был использован информационно-аналитический метод для поиска и оценки ряда исследований БЭ разрешенных КИ в базе данных ГРЛС МЗ РФ по следующим ключевым словам: «адаптивный дизайн»; «биоэквивалентность» – за период с 2023 по 2024 год. Из выбранных одобренных протоколов анализировали протоколы исследований БЭ с адаптивным дизайном для ЛП – аналога эндогенного соединения адеметионина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По запросу в базе данных ГРЛС МЗ РФ по поисковым словам «адаптивный дизайн», «адеметионин» было найдено 14 клинических исследований, из них 9 – исследования БЭ (по данным на декабрь 2024 г.) (таблица 1). Было проанализировано 9 (2 от 2023 г. и 7 от 2024 г.) протоколов БЭ с адаптивным дизайном ЛП адеметионина в лекарственных формах «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг и 500 мг».

Согласно правилам проведения исследований БЭ [Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 85, Москва (2016)] до начала КИ БЭ необходимо с помощью теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) и количественного определения действующего вещества обосновать выбор серии референтного ЛП, планируемого к изучению в исследовании БЭ.

Согласно Фармакопее ЕАЭС (Фармакопея Евразийского экономического союза, 2020 г.; р.2.1.9.3.) и Европейской фармакопее (Европейская фармакопея 11.7; р.5.17.1.) для ЛП с отсроченным высвобождением, которыми и являются таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, необходимыми усло-

виями проведения ТСКР являются проведение исследования в не менее чем двух временных точках:

1) в ранней временной точке для исключения высвобождения в кислой среде – кислотная стадия, $pH = 1,2$ (менее 10 % растворенного вещества через 2 ч);

2) в одной точке для обеспечения высвобождения основного количества действующего вещества в нейтральной или близкой к нейтральной среде – буферная стадия, $pH = 6,8$ (в течение 45 мин). Помимо этого, рациональным и обоснованным, согласно мнению европейского регулятора – EMA (Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers), является дополнительное исследование в кислой среде с $pH 4,5$ (2 ч) с последующим исследованием в буферной среде с $pH 6,8$ (в течение 45 мин).

Таким образом, перед проведением КИ БЭ, согласно изучаемым протоколам, серии референтного препарата и изучаемого препарата уже были выбраны и показали эквивалентный профиль растворения в исследованиях *in vitro* (или были начаты данные исследования).

Для ЛП МНН адеметионин референтным ЛП является Гептрал®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, «Эббви С.р.Л.», Италия (по данным ГРЛС МЗ РФ). Таким образом, данная лекарственная форма модифицированного высвобождения (отсроченное высвобождение) не является новой, и при составлении программы клинической разработки ЛП адеметионина в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой» рациональным будет руководствоваться информацией ч. VI приложения 10 правил проведения исследований БЭ [Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 85, Москва (2016)]. Для подтверждения БЭ ЛП с модифицированным высвобождением требуются:

а) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного ЛП, проводимое натощак;

б) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного ЛП, проводимое после приема очень жирной пищи;

в) исследование с многократным дозированием исследуемого и референтного ЛП. Проведение исследования с многократным дозированием требуется во всех случаях возникновения накопления (кумуляции).

Оценка влияния пищи. Исследуемая лекарственная форма (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) относится к формам с модифицированным высвобождением, поэтому, согласно нормативным требованиям ЕАЭС [Правила проведения

исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 85, Москва (2016)], EMA [Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1), European Medicines Agency, London (2013)], необходимо проведение минимум двух исследований БЭ: с приемом ЛП натощак и после еды.

В рассмотренных протоколах был выбран адаптивный дизайн, по методу Potvin C в 8 протоколах и по методу Potvin B в 1 протоколе [13], так как в литературных источниках данные о значении коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) для фармакокинетических (ФК) показателей максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация – время» (AUC) адеметионина отсутствовали. Методология адаптивного дизайна по Potvin C заключалась в том числе в необходимом расчете мощности исследования. Так, если мощность исследования составляла $\geq 80\%$, оценка БЭ проводилась на этапе 1 с использованием $\alpha = 0,05$, при подтверждении БЭ исследование прекращалось. Если мощность составляла $< 80\%$, оценка БЭ проводилась с использованием $\alpha = 0,0294$. Если критерии БЭ были выполнены, исследование останавливалось; если критерии БЭ не были выполнены, был бы произведен пересчет размера выборки на основе оценки дисперсии на этапе 1 с $\alpha = 0,0294$ и включение дополнительных добровольцев для продолжения этапа 2. После завершения этапа 2 БЭ должна оцениваться с использованием данных обоих этапов, 1 и 2, с $\alpha = 0,0294$. О необходимости проведения этапа 2 становится известно по результатам завершеного исследования на этапе 1. Методология адаптивного дизайна по Potvin B отличается от метода Potvin C тем, что оценка сопоставимости биодоступности препаратов по фармакокинетическим параметрам после этапа 1 проводится с использованием уровня $\alpha = 0,0294$.

Первичными конечными точками во всех проанализированных протоколах исследований были ФК-параметры C_{max} и AUC_{0-t} , что согласуется с литературными данными [14].

Популяция исследования. Как правило, исследования воспроизведенного ЛП с модифицированным высвобождением проводятся с участием здоровых добровольцев. В изучаемых протоколах КИ БЭ популяция исследования представляла собой здоровых добровольцев. Помимо стандартных критериев включения/невключения, дополнительным критерием неключения в исследование были «генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин-бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина B_{12})».

Таблица 1. Сводная таблица количества проанализированных исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений адеметионина
Table 1. Summary table of the number of drugs analyzed in bioequivalence studies – analogues of endogenous ademetionine compounds

№ п/п	CV _{intra}		N для 1 фазы N for Phase 1	Определение эндогенного фона Determination of Endogenous Background		
	C _{max}	AUC		Количество точек забора крови Number of Blood Sampling Points		Метод учета эндогенного фона Method of Accounting for Endogenous Background
				До приема препарата Before Administration	После приема препарата After Administration	
1. (2023) (Натошак, 400 мг) 1. (2023) (Fasting 400 mg)	28 % (ссылки нет) 28 % (no reference)	28 % (ссылки нет) 28 % (no reference)	38	-24 ч, -12 ч, -6 ч, 0 (4 точки) -24 h, -12 h, -6 h, 0 (4 points)	через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5 ч, 5 ч 30 мин, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 16 ч и 24 ч (17 образцов крови) Through 30 min, 1 h, 2 h, 2 h 30 min, 3 h, 3 h 30 min, 4 h, 4 h 30 min, 5 h, 5 h 30 min, 6 h, 7 h, 8 h, 10 h, 12 h, 16 h, and 24 h (17 blood samples)	Среднее значение концентрации (по четырем точкам) вычиталось из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов The average concentration (from 4 points) was subtracted from concentrations at each time point after administration
3. (2024) (Натошак и после еды, 500 мг) 3. (2024) (Fasting and Postprandial 500 mg)	Нет данных No data	Нет данных No data	48	- в точке 0 (1 точка) At point 0 (1 point)	через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 33 мин, 3 ч 66 мин, 4 ч, 4 ч 33 мин, 4 ч 66 мин, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч (15 образцов) Through 30 min, 1 h, 2 h, 2 h 30 min, 3 h, 3 h 33 min, 3 h 66 min, 4 h, 4 h 33 min, 4 h 66 min, 5 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h (15 samples)	Учет эндогенного фона не предусмотрен Accounting for endogenous background is not provided
4. (2024) [Натошак, 1000 мг (2 таб. по 500 мг)] 4. (2024) [Fasting 1000 mg (2 tablets of 500 mg each)]	Нет данных No data	Нет данных No data	28	-12 ч, -2 ч, -0,5 ч (3 точки). -12 h, -2 h, -0.5 h (3 points)	через 1 ч, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5 ч, 5 ч 30 мин, 6 ч, 6 ч 30 мин, 7 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч (16 образцов) Through 1 h, 2 h, 2 h 30 min, 3 h, 3 h 30 min, 4 h, 4 h 30 min, 5 h, 5 h 30 min, 6 h, 6 h 30 min, 7 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h (16 samples)	Среднее значение концентраций (по трем точкам) вычиталось из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов The average concentration (from 3 points) was subtracted from concentrations at each time point after administration

Окончание таблицы 1

№ п/п	CV _{intra}		N для 1 фазы N for Phase 1	Определение эндогенного фона Determination of Endogenous Background		
	C _{max}	AUC		Количество точек забора крови Number of Blood Sampling Points		Метод учета эндогенного фона Method of Accounting for Endogenous Background
				До приема препарата Before Administration	После приема препарата After Administration	
5. (2024) [Натошак, 1500 мг (3 таб. по 500 мг)]	Нет данных No data		44			
5. (2024) [Fasting 1500 (2 tablets of 500 mg each)]				-2 ч, -1 ч, -0,5 ч (3 точки) -2 h, -1 h, -0.5 h (3 points)	через 1 ч, 2 ч, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 14 ч, 24 ч (16 образцов крови). Through 1 h, 2 h, 3 h, 3 h 30 min, 4 h, 4 h 30 min, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9h, 10 h, 11 h, 12 h, 14 h, 24 h (16 samples).	
6. (2024) (После приема пици, 1500 мг (3 таб. по 500 мг))	Нет данных No data	Нет данных No data	44			Среднее значение концентраций (по трем точкам) вычиталось из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов The average concentration (from 3 points) was subtracted from concentrations at each time point after administration
6. (2024) (Postprandial 1500 mg (3 tablets of 500 mg each))						
7. (2024) [Натошак, 800 мг (2 таб. по 400 мг)]	Нет данных No data		44			
7. (2024) [Fasting 800 (2 tablets of 400 mg each)]				-10 ч, -2 ч, -1 ч (3 точки) -10 h, -2 h, -1 h (3 points)	через 1 ч, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5 ч, 5 ч 30 мин, 6 ч, 6 ч 30 мин, 7 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч (16 образцов) Through 1 h, 2 h, 2 h 30 min, 3 h, 3 h 30 min, 4 h, 4 h 30 min, 5 h, 5 h 30 min, 6 h, 6 h 30 min, 7 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h (16 samples)	
8. (2024) [После приема пици, 1000 мг (2 таб. по 500 мг)]	Нет данных No data	Нет данных No data	44			
8. (2024) (Postprandial 1000 mg (2 tablets of 500 mg each))						
9. (2024) (Натошак, 400 мг)	Предположение 20-29% Assumption 20-29%	Нет данных No data	44	- в точке 0 (1 точка) At point 0 (1 point)	через 1; 2; 3; 3; 5; 4; 4; 5; 5; 5; 6; 7; 8; 12; 14; 16, 24 ч (16 образцов) Through 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 12, 14, 16, 24 h (16 samples)	Учет эндогенного фона не предусмотрен Accounting for endogenous background is not provided
9. (2024) (Fasting 400 mg)						

В качестве оцениваемого аналита во всех протоколах изучался адеметионин (S-аденозилметионин, SAM).

Согласно информации Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), которое в 2021 году обновило руководство по БЭ по ФК конечным точкам¹, для ЛП – аналогов эндогенных соединений целесообразно определять исходные концентрации для каждого периода дозирования и выполнять коррекцию исходных данных в каждом периоде исследования. В 7 (77,8 %) из 9 анализируемых протоколов планировалась оценка эндогенного фона адеметионина с последующей коррекцией ФК-показателей. Для этого среднее значение концентрации, оцениваемое по трем или четырем точкам, вычиталось из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов. В 2 (22,2 %) из 9 протоколов оценка эндогенного фона не планировалась.

График отбора образцов крови для определения эндогенного уровня во всех протоколах отличался (см. таблицу 1), для определения эндогенного уровня в 7 (77,8 %) из 9 протоколов был предусмотрен отбор крови в среднем в трех точках до приема ЛП, при этом время значительно различалось.

График отбора образцов крови для оценки ФК-параметров различался незначительно (см. таблицу 1), длительность забора крови составила 24 ч. Всего планировалось отбирать в среднем 16 образцов крови (от 15 до 17 образцов) после приема препаратов на каждом из этапов исследования.

Расчет размера выборки. Во всех анализируемых протоколах расчет размера выборки не проводился, количество добровольцев различалось и составляло от 28 до 44 добровольцев (для 2 перекрестных исследований); 48 добровольцев (при выполнении четырехпериодного перекрестного исследования с 4 взаимодополняющими последовательностями 4 условий применения, при приеме натощак, а также после приема пищи с высоким содержанием жиров в определенное время до приема ЛП).

Обсуждение

Анализ протоколов КИ БЭ (2 в 2023 г. и 7 в 2024 г.) для ЛП адеметионина в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг и 500 мг» показал, что особенности проведения этих исследований заключаются в необходимости учета отнесения адеметионина к эндогенным веществам и особенностей изучения модифицированной лекарственной формы.

¹ Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA, United States Food and Drug Administration, New Hampshire, 2021. URL: <https://www.fda.gov/media/87219/download>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа показали, что для оценки сопоставимой биодоступности и БЭ воспроизведенных ЛП МНН адеметионина рациональным является корректно спланированное исследование БЭ с выбором адаптивного дизайна (до момента публикации в рецензируемых источниках литературы значений CV_{intra} ФК-параметров адеметионина), с оценкой эндогенного фона и корректировкой ФК-параметров. Учитывая модифицированную лекарственную форму (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой), в клинической разработке данных ЛП необходимым является проведение исследований БЭ с приемом препаратов натощак и после приема пищи. Данные рекомендации могут быть использованы при разработке программы КИ воспроизведенных ЛП МНН адеметионина в модифицированной лекарственной форме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee J., Feng K., Xu M., Gong X., Sun W., Kim J., Zhang Z., Wang M., Fang L., Zhao L. Applications of Adaptive Designs in Generic Drug Development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;110(1):32–35. DOI: 10.1002/CPT.2050.
2. Maurer W., Jones B., Chen Y. Controlling the type I error rate in two-stage sequential adaptive designs when testing for average bioequivalence. *Statistics in Medicine*. 2018;37(10):1587–1766. DOI: 10.1002/SIM.7614.
3. Hinds D., Sun W. An Adaptive Three-Arm Comparative Clinical Endpoint Bioequivalence Study Design With Unblinded Sample Size Re-Estimation and Optimized Allocation Ratio. *Pharmaceutical Statistics*. 2024;24(1):e2439. DOI: 10.1002/pst.2439.
4. Molins E., Labes D., Schütz H., Cobo E., Ocaña J. An iterative method to protect the type I error rate in bioequivalence studies under two-stage adaptive 2x2 crossover designs. *Biometrical Journal*. 2021;63:122–33. DOI: 10.1002/bimj.201900388.
5. Isogawa N., Grieve A., Ishii R., Maruo K. Performance Evaluation of Interim Analysis in Bioequivalence Studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2024;58(5):863–881. DOI: 10.1007/s43441-024-00664-z.
6. Francioso A., Fanelli S., d'Erme M., Lendaro E., Miraglia N., Fontana M, Cavallaro R. A., Mosca L. Pharmacokinetic properties of a novel formulation of S-adenosyl-L-methionine phytate. *Amino Acids*. 2021;53(10):1559–1568. DOI: 10.1007/S00726-021-03076-7.
7. Baden K. E. R., McClain H., Craig E., Gibson N., Draime J. A., Chen A. M. H. S-Adenosylmethionine (SAMe) for Liver Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 2024;16(21):3668. DOI: 10.3390/nu16213668.
8. Marzo A., Rescigno A. Pharmacokinetics of endogenous substances: some problems and some solutions. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1993;18(1):77–88. DOI: 10.1007/BF03220010.
9. Corriero Bravo A., Ligerio Aguilera M. N., Marziali N. R., Moritz L., Wingert V., Klotz K., Schumann A., Grünert S. C., Spiekerkoetter U., Berger U., Lederer A.-K., Huber R., Han-

- nibal L. Analysis of S-Adenosylmethionine and S-Adenosylhomocysteine: Method Optimisation and Profiling in Healthy Adults upon Short-Term Dietary Intervention. *Metabolites*. 2022;12(5):373. DOI: 10.3390/metabo12050373.
10. Kirsch S.H., Knapp J.-P., Geisel J., Herrmann W., Obeid R. Simultaneous quantification of S-adenosyl methionine and S-adenosyl homocysteine in human plasma by stable-isotope dilution ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2009;877(30):3865–3870. DOI: 10.1016/j.jchromb.2009.09.039.
 11. Zhang J., Liu H., Tang L., Lin H., Yao Y., Tong Y., Jin M., Wang K. Pharmacokinetics and food impact assessment of ademetionine enteric-coated tablet as an endogenous substance drug in healthy Chinese volunteers. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2022;47(6):738–744. DOI: 10.1111/jcpt.13601.
 12. Potvin D., DiLiberti C. E., Hauck W. W., Parr A. F., Schuirman D. J., Smith R. A. Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs. *Pharmaceutical Statistics*. 2008;7(4):245–62. DOI: 10.1002/pst.294.
 13. Cameron B., Ferreira L., MacDonald I. D. Pharmacokinetic study of a novel oral formulation of S-adenosylmethionine (MSI-195) in healthy subjects: dose escalation, food effect and comparison to a commercial nutritional supplement product. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2020;21:88. DOI: 10.1186/s40360-020-00466-7.