

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-101-106>
УДК 615.03:615.72



Оригинальная статья/Research article

Планирование и оценка исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов телмисартана

А. Л. Хохлов², Д. П. Ромодановский^{1*}, А. Е. Мирошников²

1 – ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
2 – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

*Контактное лицо: Ромодановский Дмитрий Павлович. E-mail: Romodanovsky@expmed.ru

ORCID: А. Л. Хохлов – <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>. Д. П. Ромодановский – <https://orcid.org/0000-0002-2980-4518>. А. Е. Мирошников – <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>

Статья получена: 05.07.2019. Статья принята к печати: 19.08.2019

Резюме

Введение. Телмисартан – современное антигипертензивное лекарственное средство, из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, которое, в последнее время, является целью разработки и регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов. Фармацевтическая разработка воспроизведенных препаратов телмисартана и их изучение в исследованиях биоэквивалентности осложняется многими факторами, влияющими на результаты сравнения с референтным препаратом. Поэтому актуальным является изучение данных факторов для правильного планирования исследований и оценки их результатов воспроизведенных препаратов телмисартана.

Цель. Целью исследования является выявление ключевых факторов, которые следует учитывать при планировании и оценки исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов телмисартана.

Материалы и методы. Для выявления ключевых факторов, влияющих на планирование и оценку исследований воспроизведенных препаратов телмисартана провели ретроспективный анализ результатов семи исследований телмисартана. Рассчитали фармакокинетические параметры C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} ; их усредненные значения; значения внутрииндивидуальной вариабельности для каждого исследования и взвешенные средние полученных коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования продемонстрировали, что препараты телмисартана являются высоковариабельными, в фармакокинетике телмисартана имеются половые различия. Согласно усредненным значениям концентраций и фармакокинетическим профилям телмисартана определены: область максимальной экспозиции телмисартана, длительность и график отбора проб крови, для получения оптимального фармакокинетического профиля. Наиболее оптимальный метод определения телмисартана – ВЭЖХ МС/МС с НПКО в диапазоне 0,5–3 нг/мл. Рассчитана верхняя граница 90% доверительного интервала для взвешенного среднего коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности полученных в рассмотренных исследованиях.

Заключение. Разработаны рекомендации к планированию и оценке исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов телмисартана. Следует планировать исследования биоэквивалентности с повторным дизайном в трех или четырех периодах, с двумя перекрестами, с двумя последовательностями приема препаратов. Для оценки фармакокинетики телмисартана следует использовать приведенные в статье данные о его экспозиции. При определении размера выборки следует ориентироваться на верхнюю границу доверительного интервала усредненных значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} телмисартана (45%). Оценку результатов следует проводить с учетом возможности масштабирования границ биоэквивалентности для параметра C_{max} . Граница биоэквивалентности для параметра AUC_{0-t} должна оставаться в диапазоне 80,00–125,00%, как и отношение геометрических средних для обоих параметров.

Ключевые слова: телмисартан, биоэквивалентность, высокая внутрииндивидуальная вариабельность, половые различия, дизайн исследований.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. А. Л. Хохлов, Д. П. Ромодановский, А. Е. Мирошников придумали и разработали методологию исследования. Д. П. Ромодановский выполнил сбор данных и статистические расчеты. А. Е. Мирошников подготовил обзор литературы и описал методологию. Д. П. Ромодановский, А. Е. Мирошников участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Хохлов А. Л., Ромодановский Д. П., Мирошников А. Е. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов телмисартана. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(3): 101–106.

Planning and Evaluation of Bioequivalence Studies of Telmisartan Generic Drug Products

Alexandr L. Khokhlov², Dmitry P. Romodanovsky¹, Alexey E. Miroshnikov^{2*}

1 – Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

2 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 5, Revolutionary str., Yaroslavl, 150000, Russia

*Corresponding author: Dmitry P. Romodanovsky. E-mail: Romodanovsky@expmed.ru

ORCID: A. L. Khokhlov – <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>. D. P. Romodanovsky – <https://orcid.org/0000-0002-2980-4518>. A. E. Miroshnikov – <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>

Received: 05.07.2019. Accepted: 19.08.2019

Abstract

Introduction. Telmisartan is a modern antihypertensive drug, from the group of angiotensin II receptor antagonists, which, recently, has been the purpose of the development and registration of generic drug. The pharmaceutical development of telmisartan generics and their evaluation in bioequivalence studies is complicated by many factors that influence the results of comparison with the reference drug. Therefore, it is relevant to study these factors for the proper planning of studies and for evaluating their results from the generic drugs of telmisartan.

Aim. The aim of the study is to identify the key factors that should be considered in planning and evaluation of bioequivalence studies of telmisartan's generics.

© Хохлов А. Л., Ромодановский Д. П., Мирошников А. Е., 2019
© Khokhlov A. L., Romodanovsky D. P., Miroshnikov A. E., 2019

Materials and methods. To identify the key factors influencing the planning and evaluation of studies of telmisartan generics, a retrospective analysis of the results of seven telmisartan studies was conducted. Calculated pharmacokinetic parameters C_{max} , AUC_{0-t} , t_{max} ; their average values; the values of intraindividual variability for each study and the average of the coefficients of intraindividual variability obtained.

Results and discussion. The results of the study demonstrated that the drugs of telmisartan are highly variable, there are sex differences in the pharmacokinetics of telmisartan. According to the averaged values of the concentrations and pharmacokinetic profiles of telmisartan, the following areas were determined: the area of maximum exposure of telmisartan, the duration and schedule of blood sampling, to obtain the optimal pharmacokinetic profile. The most optimal method for the determination of telmisartan is HPLC MS/MS with a lower limit of quantification in the range of 0.5–3 ng/ml. The upper limit of the 90% confidence interval was calculated for the pooled average of the coefficients of intraindividual variability obtained in the considered studies.

Conclusion. Recommendations were developed for planning and evaluating bioequivalence studies of generic telmisartan preparations. It is necessary to plan bioequivalence studies with replicated design in three or four periods, with two crossovers, with two sequences of drug intake. To assess the pharmacokinetics of telmisartan one should use the data on its exposure given in the article. When determining the sample size, one should be guided by the upper limit of the confidence interval of the averaged values of the coefficient of intra-individual variability C_{max} of telmisartan (45%). Evaluation of results should be carried out taking into account the possibility of scaling bioequivalence limits for the C_{max} . The bioequivalence limit for the AUC_{0-t} parameter should remain in the range of 80.00–125.00%, as well as the ratio of geometric means for both parameters.

Keywords: telmisartan, bioequivalence, high intraindividual variability, sex differences, study design.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. A. L. Khokhlov, D. P. Romodanovsky, A. E. Miroshnikov invented and developed a research methodology. D. P. Romodanovsky performed data collection and statistical calculations. A. E. Miroshnikov prepared a literature review and described the methodology. D. P. Romodanovsky, A. E. Miroshnikov participated in the writing of the text of the article. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Khokhlov A. L., Romodanovsky D. P., Miroshnikov A. E. Planning and evaluation of bioequivalence studies of telmisartan generic drug products. *Drug development & registration*. 2019; 8(3): 101–106.

ВВЕДЕНИЕ

Телмисартан один из современных антигипертензивных лекарственных препаратов, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы антагонистов рецепторов ангиотензина II [1]. В настоящее время регистрируется достаточно большое количество воспроизведенных препаратов телмисартана. За последние 5 лет на рынке появилось 7 воспроизведенных препаратов.

Разработка воспроизведенных препаратов телмисартана имеет свои особенности. Незначительные различия состава вспомогательных веществ могут оказать значимое влияние на растворение лекарственной формы и соответственно биодоступность воспроизведенного лекарственного препарата по отношению к референтному [2]. Так различия вспомогательных веществ разрабатываемого и референтного препаратов могут привести к неэквивалентным результатам сравнительного теста кинетики растворения препаратов *in vitro* в различных средах растворения. Проведение исследования биоэквивалентности для оценки сравниваемых препаратов *in vivo* в таком случае будет иметь высокий риск получения также не эквивалентных результатов. Таким образом, для успешного вывода на фармацевтический рынок воспроизведенного препарата телмисартана следует уделить особое внимание его фармацевтической разработке и испытаниям растворения *in vitro*.

По данным зарубежной литературы телмисартан демонстрирует высокую внутрииндивидуальную вариабельность в исследованиях биоэквивалентности. [3]. Высокая внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров демонстрируется, когда коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности, рассчитанный на основе данных среднеквадратичной ошибки после дисперсионного

анализа, превышает 30% [4]. Высокая внутрииндивидуальная вариабельность параметров фармакокинетики также повышает риск получения не эквивалентных результатов при неправильном планировании исследования и оценке его результатов. Помимо описанных, существуют и другие факторы, которые, могут оказать влияние на результаты исследования биоэквивалентности [5]. В связи с этим актуальным является проведение ретроспективного анализа результатов исследований биоэквивалентности с целью выявления ключевых факторов, которые следует учитывать при планировании и оценки исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов телмисартана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный фармакокинетический анализ телмисартана вошли результаты 7 исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов. Проанализированы данные 370 субъектов. Для каждого субъекта были определены C_{max} (максимальная концентрация), AUC_{0-t} (площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до времени забора крови с определяемой концентрацией вещества) и t_{max} (время достижения максимальной концентрации). С использованием значений концентраций телмисартана построены усредненные фармакокинетические профили на смоделированной временной шкале, объединяющей все не дублирующиеся временные точки рассмотренных графиков отбора крови. AUC_{0-t} рассчитывали методом трапеций. Фармакокинетические параметры C_{max} и AUC_{0-t} были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (ANOVA). В дисперсионный анализ были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: «последова-

тельность», «добровольцы», «период», «препарат». На основании полученных значений среднеквадратичной ошибки были рассчитаны значения коэффициента CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} . Было рассчитано взвешенное среднее значений CV_{intra} исследований для C_{max} и AUC_{0-t} . Расчеты фармакокинетических параметров, CV_{intra} были выполнены с применением программ SSPS Statistics v. 25. и Microsoft Office Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ результатов 7 исследований биоэквивалентности. Во всех исследованиях биоэквивалентности изучалась дозировка телмисартана – 80 мг. В качестве препарата сравнения во всех исследованиях был референтный препарат Микардис® в соответствующей дозировке.

Все исследования были выполнены с простым перекрестным дизайном, в двух периодах, двух последовательностях, при однократном приеме исследуемого препарата и препарата сравнения натощак.

Количество здоровых добровольцев в исследованиях варьировало от 36 до 85 (таблица 1).

В большинстве исследований длительность забора образцов крови для фармакокинетического анализа была 72 ч или более (таблица 2). Среднее время достижения максимальной концентрации исследуемого и референтного препаратов составило $1,33 \pm 0,50$ и $1,12 \pm 0,44$, соответственно (таблица 3).

Усредненные значения концентраций телмисартана после приема исследуемых и референтных препаратов всеми субъектами, включенными в рассмотренные исследования, объединили и привязали к смоделированному графику времени отбора проб крови (объединены все не дублирующиеся точки отбора). Соответствующие фармакокинетические профили представлены на рисунке 1. По горизонтальной оси

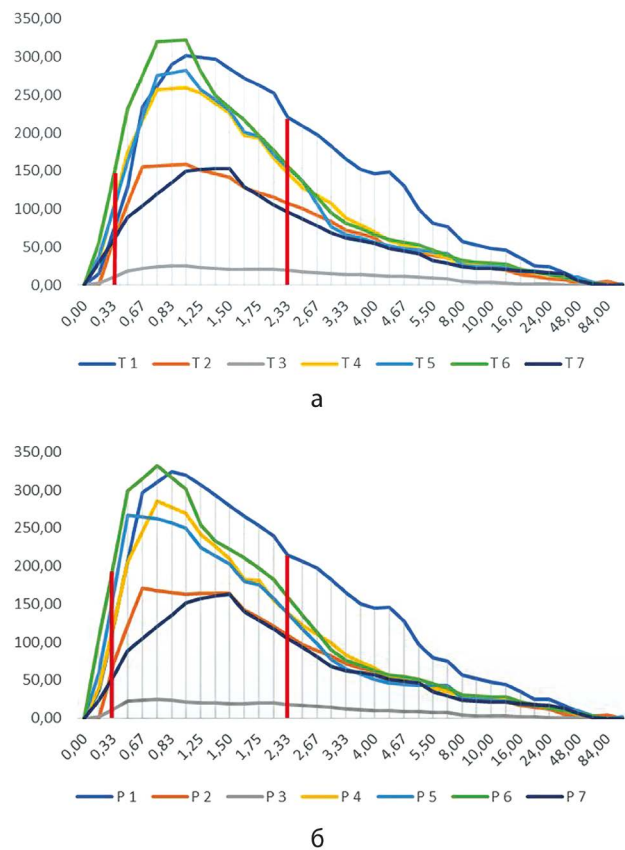


Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические профили.

Примечание: а – фармакокинетические профили исследуемых препаратов; б – фармакокинетические профили препаратов сравнения; T1-T7 и P1-P7 – нумерация исследований биоэквивалентности, вошедших в анализ

Figure 1. Averaged pharmacokinetic profiles.

Note: a – pharmacokinetic profiles of the studied drugs; b – pharmacokinetic profiles of comparison drugs; T1-T7 and P1-P7 – numbering of bioequivalence studies included in the analysis

Таблица 1. Усредненные фармакокинетические параметры и период отмытки

Table 1. Averaged pharmacokinetic parameters and washout period

№	C_{max} T, нг/мл	C_{max} R, нг/мл	AUC_{0-t} T, нг*ч/мл	AUC_{0-t} R, нг*ч/мл	t_{max} T, ч	t_{max} R, ч	Период отмытки, сут
1	424,93	440,65	2107,95	2133,27	$1,62 \pm 0,96$	$1,27 \pm 0,86$	10
2	205,78	222,67	1051,73	1177,79	$1,16 \pm 0,64$	$1,22 \pm 0,65$	14
3	35,47	34,62	152,84	142,50	$1,27 \pm 0,87$	$1,14 \pm 0,83$	14
4	620,79	618,88	1619,22	1189,25	$1,07 \pm 0,52$	$0,98 \pm 0,39$	14
5	366,92	383,36	1541,57	1474,95	$1,12 \pm 0,50$	$0,99 \pm 0,57$	7
6	416,11	453,44	1509,57	1535,73	$1,07 \pm 0,52$	$0,99 \pm 0,52$	7
7	216,68	218,09	1211,51	1233,05	$1,33 \pm 0,58$	$1,28 \pm 0,56$	10
Mean	326,67	338,82	1313,48	1269,51	1,33	1,12	
SD	190,30	193,44	611,16	597,98	0,50	0,44	

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; t_{max} – время достижения максимальной концентрации; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; Mean – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение.

Note: C_{max} - maximum concentration in the blood; AUC_{0-t} is the area under the curve «concentration time» in the time interval from 0 to the time t of the last blood sample; t_{max} - time to reach maximum concentration; T – study drug; R is the reference drug; Mean – arithmetic mean; SD is the standard deviation.

указаны объединенные временные точки всех семи проанализированных исследований, по вертикальной оси указаны концентрации телмисартана в указанных временных точках. Красными вертикальными линиями выделена область максимальной экспозиции телмисартана, которую следует учитывать при выборе точек отбора крови вблизи предполагаемого t_{max} .

Согласно сведениям, содержащимся в инструкции референтного препарата, период полувыведения телмисартана составляет 20 часов^{1, 2}. Таким образом, при выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 72 ч (так как для препаратов с немедленным высвобождением и быстрой абсорбцией отбор образцов крови более 72 ч не требуется), и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} (0,5–2,5 ч) (рисунок 1). Период отмывки с учетом длительности периода полувыведения должен быть более 5 дней.

В протоколе исследования стоит учитывать, что субъекты должны находиться в положении лежа до 8 часов после приема препаратов телмисартана в дозировке 80 мг, и оставаться под медицинским наблюдением до 12 часов после приема препаратов из-за риска изменения артериального давления и ортостатических реакций (включая тошноту, головокружение или обморок).

С учетом наличия половых различий в фармакокинетике телмисартана (в 3 и 2 раза большие значения C_{max} и AUC у женщин, соответственно)^{1, 2} не следует включать в исследование субъектов только мужского пола, т.к. доказательство биоэквивалентности на выборке субъектов мужского пола может привести к тому, что на рынок выйдет воспроизведенный препарат не эквивалентный у популяции пациентов другого пола [6].

В проанализированных исследованиях для определения концентраций телмисартана использовался аналитический метод – высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с масс-спектрометрической детекцией, тандемной масс-спектрометрической и флуориметрической детекцией.

В зависимости от использованного аналитического метода нижний предел количественного определения (НПКО) варьировал от 0,05 до 10 нг/мл (таблица 2).

При выборе аналитического метода следует отдавать предпочтение ВЭЖХ МС/МС, т.к. данные методики позволяют более точно определить концентрации телмисартана. На рисунке 1 видно, что в

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Микардис®. [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000086159/%D0%9F_N015387_01-151209\[2013\]_3_1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000086159/%D0%9F_N015387_01-151209[2013]_3_1.pdf).

² Summary of product characteristics Micardis®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/micardis-epar-product-information_en.pdf.

исследованиях с применением ВЭЖХ МС/МС и ниже пределом количественного определения от 0,5 до 3 нг/мл получены более высокие значения концентрации телмисартана.

Таблица 2. Нижний предел количественного определения аналитических методов и схема забора крови

Table 2. The lower limit of quantitative determination of analytical methods and the scheme of blood sampling

№	Временные точки	Аналитический метод	НПКО, нг/мл
1	0; 0,25; 0,5; 0,67; 0,83; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,33; 3,67; 4; 4,33; 4,67; 5; 5,5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 48; 72	ВЭЖХ МС/МС	0,5
2	0; 0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9; 12; 24; 36; 48; 72; 84	ВЭЖХ МС	10
3	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 48; 72	ВЭЖХ ФЛУ	5
4	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72; 96	ВЭЖХ МС/МС	3
5	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48	ВЭЖХ МС	2,5
6	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 5; 8; 12; 24; 36; 48; 72	ВЭЖХ МС/МС	2
7	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96	ВЭЖХ МС/МС	10

Примечание: ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; МС – масс спектрометрическая детекция; МС/МС – тандемная масс спектрометрическая детекция; ФЛУ – флуориметрическая детекция; НПКО – нижний предел количественного определения.

Note: HPLC – high performance liquid chromatography; MS – mass spectrometric detection; MS/MS – tandem mass spectrometric detection; FLU – fluorimetric detection; NPKO – the lower limit of quantification.

По результатам ретроспективного анализа было выявлено, что $CV_{intra} AUC_{0-t}$ превышает 30% в 3 исследованиях. $CV_{intra} C_{max}$ было выше 30% во всех рассмотренных исследованиях (таблица 3).

Таким образом, препараты телмисартана относятся к высоковариабельным лекарственным препаратам, верхняя граница 90% доверительного интервала усредненного («пулированного») значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности телмисартана составила 44,8% (таблица 3). В руководстве Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки (Food and Drug Administration, FDA) по планированию исследований биоэквивалентности телмисартана также указано на его высокую внутрииндивидуальную вариабельность³.

³ Product-Specific Guidances for telmisartan. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Telmisartan_tabs_20850_RC5-08.pdf.

Таблица 3. Внутрииндивидуальная вариабельность телмисартана и количество субъектов**Table 3.** Intraindividual variability of telmisartan and the number of subjects

№	Количество субъектов	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %	$CV_{intra} C_{max}$, %
1	85	21,94	43,27
2	36	21,86	32,72
3	40	27,79	33,67
4	59	25,24	48,35
5	60	35,29	49,45
6	50	14,78	34,12
7	40	34,39	55,34
8	85	21,94	43,27
9	36	21,86	32,72
10	40	27,79	33,67
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		26,36 (27,10)	43,57 (44,84)

Примечание: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное («пулированное») значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

Note: AUC_{0-t} is the area under the curve «concentration time» in the time interval from 0 to the time t of the last blood sample; C_{max} – maximum concentration in the blood; CV_{intra} – coefficient of intraindividual variability; CV_{pooled} – averaged («pulled») value of the coefficient of intraindividual variability; CI – confidence interval.

Поэтому при планировании исследований биоэквивалентности следует руководствоваться Национальным стандартом ГОСТ Р 57679–2017 «Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» (пункт 2.10) и Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (пункты 105–110) [7–8]. А именно планировать исследования с повторным дизайном (с тремя или четырьмя периодами) и при оценке биоэквивалентности использовать подход с масштабированием границ, что также позволит оптимизировать размер выборки (количество субъектов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ результатов исследований биоэквивалентности телмисартана, показал высокую внутрииндивидуальную вариабельность параметра C_{max} .

Таким образом для препаратов телмисартана следует планировать исследования биоэквивалентности с повторным дизайном, то есть с тремя (неполный повторный дизайн) или четырьмя периодами (полный повторный дизайн), двумя перекрестами между периодами и двумя последовательностями приема препаратов.

В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности аторвастатина рекомендуется использовать препарат Микардис®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств¹.

Длительность забора образцов крови должна быть не менее 72 ч, рекомендованный период отмычки – 7 суток. Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови – 0; 0.25; 0.5; 0.75; 1; 1.25; 1.5; 1.75; 2; 2.5; 3; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72 ч.

Определять в плазме крови телмисартан рекомендуется аналитическим методом ВЭЖХ МС/МС. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например 0,5–3 нг/мл.

Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата, при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Рекомендуется проведение исследования для максимально заявленной дозировки препарата 80 мг. При этом в протоколе следует учесть возможность развития ортостатических реакций на фоне снижения артериального давления. Для дополнительных дозровок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата.

Планировать размер выборки в исследование следует с учетом повторного дизайна исследования и возможностью масштабирования границ для параметра C_{max} . При расчете следует ориентироваться на верхнюю границу доверительного интервала усредненных значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности около 45%. Например, в исследование с полным повторным дизайном достаточно будет включения 20 субъектов (предполагаемая точечная оценка 0,95, ошибка I рода 5%, ошибка II рода 20%, $CV_{intra} \approx 45\%$). В исследования следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении, так как для телмисартана показаны половые различия в фармакокинетике, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

Оценку результатов исследования следует проводить с учетом повторного дизайна исследования и масштабированием границ биоэквивалентности для параметра C_{max} согласно вышеуказанным руководствам [ГОСТ и ЕАЭС]. Границей признания биоэквивалентности для параметра AUC_{0-t} должна оставаться 80,00–125,00%, как и отношение геометрических средних для обоих параметров.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР ААА-А18-118021590049-0).

¹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=907ae3f0-04dd-423b-b9e9-ebce8e488ac9&t=

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимов М. Л., Дралова О. В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения. *Системные гипертензии*. 2017; 14(1): 51–57.
2. Borbás E., Nagy Z. K., Nagy B., Balogh A., Farkas B., Tsinman O., Tsinman K., Sinkó B. The effect of formulation additives on *in vitro* dissolution-absorption profile and *in vivo* bioavailability of telmisartan from brand and generic formulations. *Eur J Pharm Sci*. 2018; 114: 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.029>.
3. Pathak S. M., Aggarwal D., Venkateswarlu V. Establishment of *in vitro* – *in vivo* equivalence of highly variable drugs – a generic product development perspective. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2014; 19: 4, 401–410. <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.788513>.
4. Chung I., Oh J., Lee S., Jang I. J., Lee Y., Chung J. Y. Retraction and Republication: A post hoc analysis of intra-subject coefficients of variation in pharmacokinetic measures to calculate optimal sample sizes for bioequivalence studies. *Transl Clin Pharmacol*. 2018; 26(1): 48–48. <https://doi.org/10.12793/tcp.2018.26.1.48>.
5. Яичков И. И., Ромодановский Д. П., Шитов Л. Н. Возможные причины получения неэквивалентных результатов исследований сравнительной фармакокинетики. *Медицинская этика*. 2018; 2: 48–57.
6. Ibarra M., Va'zquez M., Fagiolino P. Sex Effect on Average Bioequivalence. *Clin Ther*. 2017; 39: 23–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.024>.
7. ГОСТ Р 57679-2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. Введ. 2017-09-19. – М.: *Стандартинформ*. 2017: 30.
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Available at: https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria_30062015_att.pdf (дата обращения 04.04.2019).

REFERENCES

1. Maximov M. L., Dralova O. V. Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical use. *Systemic hypertension*. 2017; 14(1): 51–57 (In Russ.).
2. Borbás E., Nagy Z. K., Nagy B., Balogh A., Farkas B., Tsinman O., Tsinman K., Sinkó B. The effect of formulation additives on *in vitro* dissolution-absorption profile and *in vivo* bioavailability of telmisartan from brand and generic formulations. *Eur J Pharm Sci*. 2018; 114: 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.029>.
3. Pathak S. M., Aggarwal D., Venkateswarlu V. Establishment of *in vitro* – *in vivo* equivalence of highly variable drugs – a generic product development perspective. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2014; 19: 4, 401–410. <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.788513>.
4. Chung I., Oh J., Lee S., Jang I. J., Lee Y., Chung J. Y. Retraction and Republication: A post hoc analysis of intra-subject coefficients of variation in pharmacokinetic measures to calculate optimal sample sizes for bioequivalence studies. *Transl Clin Pharmacol*. 2018; 26(1): 48–48. <https://doi.org/10.12793/tcp.2018.26.1.48>.
5. Yachkov I. I., Romodanovsky D. P., Shitov L. N. Possible reasons for obtaining non-equivalent results from comparative pharmacokinetics. *Medical ethics*. 2018; 2: 48–57 (In Russ.).
6. Ibarra M., Va'zquez M., Fagiolino P. Sex Effect on Average Bioequivalence. *Clin Ther*. 2017; 39: 23–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.024>.
7. GOST R 57679-2017. Medicines for medical use. Bioequivalence studies of drugs. Enter 2017-09-19. – М.: *Standartinform*. 2017: 30 (In Russ.).
8. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 № 85 «On approval of the Rules for conducting studies of bioequivalence of drugs within the framework of the Eurasian Economic Union». Available at: https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria_30062015_att.pdf (accessed 04.04.2019).