

Особенности проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений

В.К. Адонин, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Проведен анализ требований к проведению исследований биоэквивалентности (БЭ) лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений (ЛП–аЭС) ведущих мировых регуляторов: Администрации по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА); и проекта требований Евразийского экономического союза. Проанализированы данные научной литературы по вопросам исследований БЭ и результаты проведенных экспертиз протоколов и отчетов клинических исследований БЭ ЛП–аЭС, поступавших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период 2013–2015 гг. На основании результатов проведенного анализа международных требований, данных литературы по изучаемому вопросу и имеющегося отечественного опыта проведения и оценки протоколов и отчетов предложены общие рекомендации для проведения исследований БЭ ЛП–аЭС и предоставления полученных результатов.

Ключевые слова: биоэквивалентность; сравнительные фармакокинетические клинические исследования *in vivo*; эндогенные соединения; лекарственные препараты; протокол клинического исследования; Евразийский экономический союз.

Библиографическое описание: Адонин ВК, Ромодановский ДП, Ниязов РР. Особенности проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 3–7.

SPECIFIC FEATURES OF THE BIOEQUIVALENCE STUDY OF DRUGS – ANALOGS OF ENDOGENOUS COMPOUNDS

V.K. Adonin, D.P. Romodanovskiy, R.R. Niyazov

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: This paper presents an analysis of leading foreign regulatory authorities' requirements for the bioequivalence studies of medicinal products containing analogues of endogenous substances. US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, and Eurasian Economic Union's approaches are discussed. The scientific literature on the bioequivalence studies of endogenous substances, as well as the results of clinical trial and marketing authorization applications assessments which were conducted by the FSBI "SCEEMP" in 2013–2015 are analyzed. General recommendations and principles for design and conduction of the bioequivalence studies of such medicinal products and reporting of their results are proposed, basing on the results of analysis of the foreign requirements, scientific data and domestic experience.

Key words: bioequivalence; comparative pharmacokinetic clinical studies *in vivo*; endogenous compounds; drugs; clinical research protocol; the Eurasian Economic Union.

Bibliographic description: Adonin VK, Romodanovskiy DP, Niyazov RR. Specific features of the bioequivalence study of drugs – analogs of endogenous compounds. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 3–7.

Разработчикам воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах (например, таблетки, капсулы), как правило, для доказательства биоэквивалентности необходимо провести сравнительные фармакокинетические исследования с «эталонным» лекарственным препаратом. В последнее время в Российской Федерации ситуация в отношении как подходов к разработке исследований биоэквивалентности, так и в оформлении и предоставлении их результатов (особенно отечественных производителей) во многом улучшилась. Протоколы сравнительных фармакокинетических (ФК) исследований биоэквивалентности *in vivo* и отчетность по ним все чаще соответствуют современным международным научным представлениям и не вызывают нареканий. Однако сохраняются определенные проблемы при проведении исследований БЭ лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений (ЛП–аЭС). Основное затруднение при подтверждении их БЭ объясняется присутствием в организ-

ме базовых эндогенных концентраций (БЭК) исследуемых соединений. Эндогенные соединения – это соединения, которые вырабатываются клетками организма человека вследствие протекающих в нем физиологических и (или) патологических процессов и, как правило, являются биологически активными веществами, принимающими участие в различных метаболических процессах организма. В таблице 1 приведен неполный перечень лекарственных препаратов, являющихся аналогами эндогенных соединений. Фоновое содержание эндогенных веществ, особенно подверженных колебаниям, вносит дополнительное искажение при определении концентрации лекарственного препарата, являющегося аналогом эндогенного вещества, что затрудняет оценку биоэквивалентности таких препаратов, так как не всегда возможно вычлнить влияние данного искажения на полученные результаты. Для преодоления этой особенности указанных лекарственных препаратов используется несколько научно обоснованных подходов, кото-

НЕПОЛНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – АНАЛОГОВ ЭНДОГЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ИМЕЮЩИХСЯ НА РЫНКЕ, ЛИБО НАХОДЯЩИХСЯ В СТАДИИ РЕГИСТРАЦИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

| Гормоны | Ионы | Катехоламины | Прочие |
|--|--|----------------------------------|--|
| Тироксин, тестостерон, эстроген, прогестерон, стероидные гормоны, ФСГ, мелатонин, ЛГ, ТТГ, тиреотропин-рилизинг-гормон, антидиуретический гормон, гормон роста, АКТГ, кортиколиберин, паратиреоидный гормон, эритропоэтин, инсулин, глюкагон | калий, кальций, магний, железо, алюминий, цинк, натрий | адреналин, норадреналин, дофамин | панкреатин, витамины, аминокислоты, глюкоза, карнитин, урсодезоксихолиевая кислота |

рые направлены на помощь исследователю для правильной разработки дизайна исследования БЭ и последующей оценки результатов.

Цель настоящей работы – критически оценить известные подходы оценки БЭ ЛП–аЭС на основании, в том числе, фактического опыта проведенных экспертиз ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и привести ряд рекомендаций, которые в будущем помогут исследователям в этой области.

Стоит отметить, что выполнение исследования биоэквивалентности возможно в отношении не всех препаратов, являющихся аналогами эндогенных веществ (например, в отношении биологических препаратов).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе проведен анализ соответствующих научных руководств Соединенных Штатов Америки (США), Европейского Союза (ЕС) и Евразийского экономического союза, представленных на официальных интернет-сайтах.

Проведен анализ литературных источников и поисковых систем в Интернете с целью оценки дизайна и результатов исследований БЭ ЛП–аЭС. Поиск данных осуществлялся в мае 2015 г. по базам научных данных Medline/Pubmed, EMBASE и в поисковых системах в Интернете без ограничений по дате публикации. Кроме того, проанализирована библиография по списку литературы в найденных источниках. Поиск проводился по следующим критериям «биоэквивалентность» и «эндогенные соединения», «исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов аналогов эндогенных соединений».

Определены и обобщены ключевые аспекты в дизайне проведенных исследований БЭ.

Проанализирован опыт проведенных экспертиз ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период 2013–2015 гг. (при рассмотрении регистрационных досье с целью проведения сравнительных ФК исследований БЭ *in vivo* и государственной регистрации ЛП).

Итогом проведенного анализа стали обобщающие рекомендации по проведению и оценке исследований БЭ ЛП–аЭС. Эта работа не является исчерпывающим анализом всех имеющихся в настоящее время данных по вопросам БЭ ЛП–аЭС, а лишь обобщает зарубежный опыт, опыт экспертиз ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ и ключевых публикаций в этой области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Регуляторные требования. В России основные требования к исследованию биоэквивалентности ЛП–аЭС

не закреплены, однако имеются научно обоснованные подходы. Рекомендации изложены в Руководстве по экспертизе лекарственных средств [1], проекте требования Евразийского экономического союза и соответствуют европейским [2].

В США рекомендуется определять эндогенную концентрацию вещества в крови перед каждым этапом исследования и вычитать ее из общей концентрации измеряемого соединения для каждого субъекта. Если эндогенное вещество синтезируется в организме и фоновая эндогенная концентрация колеблется в зависимости от времени суток, то необходимо провести несколько измерений исходных концентраций эндогенного соединения, с последующим определением средней фоновой концентрации. Если соединение поступает с пищей, необходима соответствующая диета со строгим контролем содержания соединения в пище до начала исследования и на всем его протяжении. Если коррекция на БЭК приводит к отрицательному значению, это значение необходимо принимать за 0 до расчета скорректированной АУС. Статистическую обработку данных следует проводить как для скорректированных, так и не скорректированных данных [3].

Кроме того, в США имеются отдельные руководства по проведению исследований биоэквивалентности некоторых ЭП (прогестерон, преднизолон, тестостерон, левотироксин, калия хлорид и пр.), в которых описаны отдельные особенности дизайна [4–9].

В Европейском союзе [10] правила проведения исследований биоэквивалентности ЭП говорят о необходимости измерять ФК-параметры с поправкой на БЭК. Если в научных публикациях отсутствуют данные в отношении того, что прием ЛП повышает общую концентрацию соединения, это необходимо установить либо в пилотном исследовании, либо в рамках одного из этапов основного исследования БЭ с использованием различных доз референтного ЛП при условии, что использование этих доз позволит определить потенциальные различия между лекарственными препаратами, то есть выявить зависимость «доза–концентрация» (т.к. в случае нелинейности фармакокинетики лекарственного вещества и высокой эндогенной концентрации такого вещества может быть ошибочно продемонстрирована биоэквивалентность между различными дозировками). При приемлемом профиле безопасности допускается применение сверхтерапевтических доз. Метод, используемый для поправки на БЭК, должен быть заранее определен и подробно описан в протоколе клинического исследования (КИ), наиболее предпочтительным методом является стандартное вычитание: вычитается либо средняя концентрация эндогенного вещества, определенная до приема ЛП, либо средняя АУС. Если концентрация исследуемого вещества после приема

ЛП существенно превышает БЭК, поправка на БЭК вещества не требуется. Также наличие БЭК требует более строгого подхода к выбору периода отмывки: необходимо учитывать как БЭК соединения, с его возможной вариацией, так и период полувыведения синтетического аналога соединения.

В проекте «Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств» Евразийского экономического союза в отношении ЭП отражены требования, аналогичные требованиям Европейского союза [2].

Публикации по вопросам БЭ ЛП–аЭС. Проведенный анализ источников литературы и поисковых систем в Интернете выявил множество публикаций, посвященных сравнительным ФК КИ (включая исследования БЭ) препаратов, являющихся аналогами эндогенных веществ. В литературе описаны исследования мелатонина [11], препаратов калия [9], левокарнитина [12], различных гормонов [13–16].

Sanjeeva Dissanayake [17] в 2010 г. был проведен систематический обзор в отношении этих исследований и сделан вывод, что ни одно из исследований и используемых в них подходов к преодолению проблемы фонового содержания эндогенных веществ не может быть эталонным для последующего воспроизведения в других исследованиях. Но были выработаны некоторые ключевые положения, которые следует в обязательном порядке учитывать при проведении исследований БЭ.

Среди них можно выделить следующие основные моменты: в каждом случае, для каждого добровольца, необходимо определять эндогенную концентрацию до приема исследуемых препаратов;

- длительность и точки забора крови для определения БЭК в идеале должны соответствовать таковым после приема исследуемых препаратов;
- все добровольцы должны быть максимально стандартизованы по возрасту, полу, массе тела, и диете;
- должны учитываться гомеостатические механизмы синтеза эндогенных соединений, их распределение и выведение;
- необходимо учитывать линейность фармакокинетики (если имеются данные);
- дизайн исследования должен быть максимально стандартизованным в отношении всех процедур исследования (дни и временные диапазоны проведения исследования, режим нахождения в стационаре и амбулаторный режим, время забора образцов крови с минимальными возможными отклонениями и др.);
- необходимо использовать методы поправки на БЭК (например, стандартное вычитание);
- возможно не использовать поправки на БЭК при условии, что концентрация после приема препарата значительно возрастает и превышает БЭК, включая прием сверхтерапевтических доз.

В отношении препаратов мелатонина в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России был проведен ретроспективный анализ завершенных экспертиз протоколов исследований БЭ, и были сформулированы рекомендации, которые необходимо учитывать при разработке дизайна исследований БЭ [18].

Основными подходами являются следующие:

- исследование должно проводиться в светлое время суток;

- освещенность помещения, в котором находятся добровольцы, должна быть одинаковой на всем протяжении отбора проб крови;
- необходимо соблюдать диету с невысоким содержанием триптофана на всем протяжении исследования;
- мелатонин имеет короткий период полувыведения (в среднем 45 минут), что позволяет проводить забор крови в исследовании в течение 12 часов;
- БЭК мелатонина рекомендуется определять у каждого добровольца перед каждым этапом приема исследуемых ЛП, возможен прием исследуемых препаратов в максимальной суточной дозе 6 мг, но поправка на БЭК всё равно рекомендуется;
- забор крови для определения БЭК мелатонина желательно проводить в тот же временной промежуток дня, что и после приема препаратов (рекомендуется выбирать аналогичные точки забора).

В работе Хохлова А.Л. и соавт. описано исследование биоэквивалентности препаратов, содержащих урсодезоксихолиевую кислоту, которая является эндогенным соединением и имеет значимую энтерогепатическую циркуляцию. Было отмечено, что исследователи столкнулись с наличием повторного нарастания концентрации действующего вещества в поздние сроки фазы элиминации (в районе 12 часов). Дополнительный прирост концентрации и отсутствие снижения концентрации ниже нижнего порога количественного определения аналитического метода затруднили оценку параметров k_{el} и $AUC_{0-\infty}$. Данную проблему решили путем расчета значений $AUC_{0-\infty}$, используя участок кривой, линейный в полулогарифмических координатах, для временных промежутков, более ранних, чем момент проявления кишечно-печёночной циркуляции (т.е. прирост концентраций в поздние моменты времени при расчёте $AUC_{0-\infty}$ не учитывался) [19].

Стоит отметить, что имеются сведения о незначительных значениях эндогенной концентрации урсодезоксихолиевой кислоты по сравнению с максимальными концентрациями после приема препаратов, содержащих урсодезоксихолиевую кислоту [20], что также подтверждается результатами исследований биоэквивалентности препаратов, проходивших экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Эндогенные концентрации составляли примерно 2,2% от C_{max} исследуемых препаратов, что говорит в пользу отсутствия необходимости применения метода вычитания эндогенной концентрации при расчетах.

Также стоит отметить, что для препаратов, выводятся из организма главным образом с мочой, почечный клиренс – полезный ФК-параметр, отражающий как концентрацию соединения в плазме крови, так и экскрецию. Если почечный клиренс сильно меняется вместе с дозой, то кинетика выведения дозозависима [21].

У многих ЛП–аЭС наблюдается нелинейная ФК, что означает, что определенная дозировка ЛП может оказаться биоэквивалентной при более высокой или, наоборот, меньшей дозировке. Поэтому считается, что для ЛП–аЭС, вызывающих незначительное увеличение концентрации и соответственно незначительное превышение БЭК (например, $\leq 20\%$), изучение БЭ не имеет смысла, и в данном случае для регистрации ЛП целесообразно провести другие виды клинических исследований (например, фармакодинамические или сравнитель-

ные клинические исследования в рамках изучения биоэквивалентности) [21].

Опыт экспертной работы. В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период с 2013 по 2015 год на экспертизе для получения разрешения на проведение исследования БЭ и экспертизе с целью государственной регистрации лекарственных препаратов было несколько ЛП–аЭС: левокарнитин, мелатонин, колекальциферол.

Наиболее частыми ошибками, выявленными в протоколах протоколов клинического исследования, являются следующие:

- не учитывается, что препарат является аналогом эндогенного вещества;
- не учитываются его фармакокинетические и фармакодинамические особенности;
- не учитывается, что эндогенная концентрация может варьировать в течение суток и исказить оценку исследуемых ФК–параметров;
- отсутствует обоснование достаточности длительности забора крови для определения эндогенной концентрации;
- неполно описан метод поправки на эндогенный уровень.

Наиболее частыми ошибками, выявленными в отчетах исследований БЭ, являются следующие:

- отсутствует возможность перепроверки результатов, представленных в отчетах. Не прослежен путь оценки информации для подготовки отчета. Соответствие отчета полученным данным не контролируется;
- план дисперсионного анализа не соответствуют заявленному в протоколе (в отношении включенных факторов);
- не все отклонения в лабораторных показателях, данных физикального обследования, жизненных показателей и показателях ЭКГ зарегистрированы как НЯ.

Рекомендации. Резюмируя вышесказанное при разработке дизайна исследования БЭ, необходимо учитывать следующие общие положения:

- дизайн исследования БЭ должен быть максимально стандартизованным во всех отношениях;
- потребление эндогенных соединений должно строго контролироваться, необходимо учитывать циркадные ритмы;

- при разработке дизайна необходимо принимать во внимание гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию эндогенных соединений, включая механизмы выведения соединений;
- необходимо подробно описывать метод поправки на эндогенную концентрацию или обосновать отсутствие необходимости в коррекции;
- в некоторых случаях можно рассматривать дизайн в сверхтерапевтических дозах, чтобы в большей степени разграничить эндогенную концентрацию от концентрации, обусловленной приемом ЛП;
- необходимо учитывать линейность ФК, т.к. зачастую такие ЛП–аЭС обладают нелинейной ФК в диапазоне терапевтических доз;
- перед подготовкой протокола исследования БЭ необходимо тщательно изучить предыдущий опыт проведения исследований БЭ или других фармакокинетических исследований *in vivo* планируемого к изучению препарата, что позволит избежать многих ошибок при разработке дизайна исследования.

При составлении отчета по проведенному КИ необходимо всесторонне описывать полученные результаты, включая предоставление отчета по валидации аналитического метода и не менее 20% полученных хроматограмм, включая хроматограммы, подтверждающие БЭ соединения и подробные расчеты поправки на нее.

ВЫВОДЫ

В отношении лекарственных препаратов-аналогов эндогенных соединений в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют нормативно-правовые акты, которые регулируют разработку протоколов и правила проведения сравнительных ФК исследований *in vivo* для конкретных ЛП–аЭС. В данной статье изложены ключевые рекомендации, необходимые для разработки дизайна исследования, с учетом фармакологических свойств изучаемого соединения, а также опыта уже проведенных исследований. В каждом конкретном случае следует всесторонне оценивать всю имеющуюся информацию об ЛП–аЭС, так как недостаточная оценка может привести к заключению о биоэквивалентности препаратов, когда на самом деле они небиоэквивалентны и наоборот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К; 2013.
2. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (версия 2 от 20.02.2015 г.). Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Правила%20БЭИ%20итор%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf>
3. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.
4. Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>.
5. Draft Guidance on Ethinyl Estradiol; Norethindrone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm296893.pdf>.
6. Draft Guidance on Prednisolone Sodium Phosphate. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM089506>.

REFERENCES

1. Mironov AN, ed. Manual on expertise of medicines. V. I. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).
2. Regulations of bioequivalence study of drugs of the Eurasian Economic Union (version 2, 20.02.2015). Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Правила%20БЭИ%20итор%2020.02.2015%20на%20сайт.pdf> (in Russian).
3. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>.
4. Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>.
5. Draft Guidance on Ethinyl Estradiol; Norethindrone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm296893.pdf>.
6. Draft Guidance on Prednisolone Sodium Phosphate. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM089506>.
7. Guidance on Testosterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm090592.pdf>.

7. Guidance on Testosterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm090592.pdf>.
8. Draft Guidance on Levothyroxine Sodium. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM428208.pdf>.
9. Potassium Chloride Modified-Release Tablets and Capsules: in Vivo Bioequivalence and in Vitro Dissolution Testing. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/02d-0307-gdl0002.pdf>.
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.
11. Lopez-Gamboa M, Canales-Gomez JS, Sandoval TJC, Tovar EN, Mejia MA, et al. Bioavailability of Long Acting Capsules of Melatonin in Mexican Healthy Volunteers. *J Bioequiv Availab.* 2010; 2(5): 116–9.
12. Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED, Hoppel CL, Cabana BE. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of L-carnitine 330-mg tablet vs. 1-g chewable tablet vs. enteral solution in healthy adult male volunteers. *J Pharm Sci.* 1995; 84: 627–33.
13. Jacobsen LV, Rolan P, Christensen MS, Knudsen KM, Rasmussen MH. Bioequivalence between ready-to-use recombinant human growth hormone (rhGH) in liquid formulation and rhGH for reconstitution. *Growth Horm IGF Res.* 2000; (10): 93–8.
14. Voortman G, van de Post J, Schoemaker RC, van Gerven JM. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon ®) by Pen-injector and syringe. *Hum Reprod* 1999; (14): 1698–702.
15. Blakesley VA. Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate. *AAPS J* 2005; (7): E42–6.
16. Gisclon LG, Bowen AJ, O'Reilly TE, Lakewold D, Curtin CR, Larson KL, Palmer SA, Natarajan J, Wong FA. Bioequivalence of a newly developed 17 beta-estradiol tablet vs. an identical reference formulation. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 910–4.
17. Sanjeeva Dissanayake. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 238–44.
18. Ромодановский ДП, Соловьева АП, Насонов АС, Кокин ИВ. Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности эндогенных веществ на примере мелатонина. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2014; (4): 17–21.
19. Хохлов АЛ, Лилеева ЕГ, Синицина ОА, Спешилова СА, Демарина СМ, Шитов ЛН. Проблемы проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2014; (1): 37–43.
20. Ewerth S, Angelin B, Einarsson K, Nilsell K, Björkhem I. Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry. *Gastroenterology* 1985; 88: 126–33.
21. Жердев ВП, Колыванов ГБ, Литвин АА, Сариев АК. Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможное решение. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2003; 66(2): 60–64.
8. Draft Guidance on Levothyroxine Sodium. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM428208.pdf>.
9. Potassium Chloride Modified-Release Tablets and Capsules: in Vivo Bioequivalence and in Vitro Dissolution Testing. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/02d-0307-gdl0002.pdf>.
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.
11. Lopez-Gamboa M, Canales-Gomez JS, Sandoval TJC, Tovar EN, Mejia MA, et al. Bioavailability of Long Acting Capsules of Melatonin in Mexican Healthy Volunteers. *J Bioequiv Availab.* 2010; 2(5): 116–9.
12. Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED, Hoppel CL, Cabana BE. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of L-carnitine 330-mg tablet vs. 1-g chewable tablet vs. enteral solution in healthy adult male volunteers. *J Pharm Sci.* 1995; 84: 627–33.
13. Jacobsen LV, Rolan P, Christensen MS, Knudsen KM, Rasmussen MH. Bioequivalence between ready-to-use recombinant human growth hormone (rhGH) in liquid formulation and rhGH for reconstitution. *Growth Horm IGF Res.* 2000; (10): 93–8.
14. Voortman G, van de Post J, Schoemaker RC, van Gerven JM. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon ®) by Pen-injector and syringe. *Hum Reprod* 1999; (14): 1698–702.
15. Blakesley VA. Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate. *AAPS J* 2005; (7): E42–6.
16. Gisclon LG, Bowen AJ, O'Reilly TE, Lakewold D, Curtin CR, Larson KL, Palmer SA, Natarajan J, Wong FA. Bioequivalence of a newly developed 17 beta-estradiol tablet vs. an identical reference formulation. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 910–4.
17. Sanjeeva Dissanayake. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 238–44.
18. Romodanovskiy DP, Solovieva AP, Nasonov AS, Kokin IV. The features of planning and assessment of bioequivalence research of endogenous substances as exemplified by melatonin. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2014; (4): 17–21 (in Russian).
19. Hohlov AL, Loleeva EG, Sinitsyna OA, Speshilova SA, Demarina SM, Shitov LN. Problems of bioanalytical part of bioequivalence studies of medicines in Russia. *Farmakokinetika i farmakodinamika* 2014; (1): 37–43 (in Russian).
20. Ewerth S, Angelin B, Einarsson K, Nilsell K, Björkhem I. Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry. *Gastroenterology* 1985; 88: 126–33.
21. Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK. Harmonization of bioequivalence study of medicines: questions and possible solutions. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2003; 66(2): 60–64 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Адонин Владимир Константинович. Эксперт 1-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Ромодановский Дмитрий Павлович. Главный эксперт управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Ниязов Равиль Рашидович. Ведущий эксперт управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Адонин Владимир Константинович; Adonin@expmed.ru

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Adonin VK. 1st category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Romodanovskiy DP. Chief expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Niyazov RR. Leading expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Статья поступила 25.05.2015 г.

Принята к печати 17.08.2015 г.