



## Регуляторные требования Европейского агентства по лекарственным средствам к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением

Д. П. Ромодановский\*, Н. Н. Еременко, Д. В. Горячев

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

**Резюме.** В Российской Федерации отсутствуют национальные требования и рекомендации к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением. До последнего времени к препаратам с модифицированным высвобождением предъявлялись требования, аналогичные для препаратов с немедленным высвобождением, что является некорректным с учетом особенностей высвобождения действующего вещества из лекарственной формы и его фармакокинетики. Измененные параметры высвобождения действующего вещества требуют более сложного подхода к оценке эквивалентности воспроизведенных препаратов по отношению к референтным препаратам. Перечень параметров, требующих оценки, и количество исследований зависят от множества факторов (механизм высвобождения, особенности формы дозирования, линейность фармакокинетики, возможность кумуляции вещества, зависимость от приема пищи, эффекты сброса дозы, количество планируемых к регистрации дозировок). Целью работы являлась разработка рекомендаций для национальной процедуры регистрации лекарственных средств с модифицированным высвобождением на основании изучения международного регуляторного опыта в этой сфере. В статье рассмотрены положения актуальных руководств Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) по оценке биоэквивалентности воспроизведенных препаратов в лекарственных формах с модифицированным высвобождением для приема внутрь, взятых за основу при разработке нормативных руководств к проведению исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе. На основании вышеуказанных документов сформулированы рекомендации для национальной процедуры регистрации препаратов с модифицированным высвобождением. В отношении препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь рекомендуется проведение исследований биоэквивалентности путем сравнения исследуемого и референтного препаратов. Разработан процедурный алгоритм исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. **Ключевые слова:** биоэквивалентность; исследования биоэквивалентности; воспроизведенные лекарственные препараты; пролонгированное высвобождение; отсроченное высвобождение; Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА)

**Для цитирования:** Ромодановский ДП, Еременко НН, Горячев ДВ. Регуляторные требования Европейского агентства по лекарственным средствам к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):28–33. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-28-33>

\***Контактное лицо:** Ромодановский Дмитрий Павлович; [Romodanovsky@expmed.ru](mailto:Romodanovsky@expmed.ru)

## Regulatory Requirements of the European Medicines Agency for Evaluation of Bioequivalence of Modified-release Medicinal Products

D. P. Romodanovsky\*, N. N. Eremenko, D. V. Goryachev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract.** There are no specific requirements and recommendations in the Russian Federation for evaluation of bioequivalence of modified-release medicinal products. Until recently, modified-release products were regulated in a similar manner as immediate-release products, which is unacceptable considering the active ingredient release profile and its pharmacokinetics. The modified release characteristics require a more complex approach to the assessment of equivalence of generic medicines as compared with the reference product. The number of parameters to be assessed and the scope of testing depend on many factors (release mechanism, specific features of the dosage form, linearity of pharmacokinetics, potential for ingredient accumulation, dependence on food intake, dose-dumping effects, and the number of dosage strengths to be registered). The aim of this paper was to develop recommendations for the national procedure of modified-release products authorisation based on the analysis of international regulatory experience in this field. The paper reviews the current European Medicines Agency (EMA) guidelines on evaluation of bioequivalence of generic modified-release dosage forms for oral use that were taken as a basis for the development of Eurasian Economic Union regulations on bioequivalence assessment. The analysis of the above-mentioned documents made it possible to develop recommendations for the national procedure of modified-release products authorisation. In the case of modified-release products for oral use it is recommended to perform bioequivalence studies by comparing the test product with the reference product. The authors developed a procedural algorithm for bioequivalence studies of modified-release medicinal products.

**Key words:** bioequivalence; bioequivalence studies; generic medicines; prolonged release; delayed release; European Medicines Agency (EMA)

**For citation:** Romodanovsky DP, Eremenko NN, Goryachev DV. Regulatory requirements of the European Medicines Agency for evaluation of bioequivalence of modified-release medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):28–33. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-28-33>

\***Corresponding author:** Dmitry P. Romodanovsky; [Romodanovsky@expmed.ru](mailto:Romodanovsky@expmed.ru)

Ключевым инструментом оценки воспроизведенных лекарственных препаратов, согласно национальному законодательству<sup>1</sup>, является исследование биоэквивалентности. Существующие в России требования и рекомендации в отношении проведения исследований биоэквивалентности касаются только лекарственных препаратов с немедленным высвобождением<sup>2</sup>.

Лекарственные препараты с немедленным высвобождением — это лекарственные препараты, действующее вещество которых высвобождается из формы дозирования в течение 45 мин не менее чем на 75% от номинального количества (1 группа согласно ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»<sup>3</sup>). Скорость и/или место высвобождения действующего вещества лекарственного препарата с модифицированным высвобождением отличаются от таковых для лекарственной формы с немедленным высвобождением, вводимой тем же путем. Действующее вещество такого препарата высвобождается из формы дозирования на 75% в течение более чем 45 мин (2 и 3 группа согласно ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»<sup>4</sup>). Такая намеренная модификация достигается за счет особого состава и (или) методов производства.

Основной клинический замысел разработки препарата с модифицированным высвобождением — достижение оптимальной фармакотерапии за счет изменения профиля поступления действующего вещества с целью повышения эффективности, безопасности и/или удобства приема препарата (например, прием одной таблетки в сутки вместо трех) [1–3].

Модулирование скорости, кинетики, сроков и/или места высвобождения лекарства в желудочно-кишечном тракте требует знания особенностей динамики лекарственных концентраций в организме (фармакокинетики) и ее связи с фармакологическим эффектом, в том числе времени наступления и интенсивности терапевтических и нежелательных эффектов (фармадинамики). Разработка лекарственных форм с модифицированным высвобождением крайне сложна и требует достаточно большого количества исследований в сравнении с препаратами с немедленным высвобождением. Поэтому, как правило, разработкой таких форм занимаются производители оригинальных лекарственных препаратов [3].

Воспроизведенные препараты по отношению к оригинальным препаратам с модифицированным

высвобождением должны обладать максимально схожим профилем высвобождения действующего вещества, чтобы модулирование скорости, кинетики, сроков и/или места высвобождения лекарства в желудочно-кишечном тракте было аналогично референтному. Даже незначительные различия формы дозирования и/или механизма высвобождения могут привести к выраженным отличиям в фармакокинетическом профиле лекарства и, соответственно, в клиническом ответе на терапию. Такие различия могут быть не найдены в одном исследовании биоэквивалентности при приеме одной дозы натошак. Поэтому с целью демонстрации биоэквивалентности воспроизведенного препарата с модифицированным высвобождением по отношению к референтному необходимо провести больший объем исследований, чем в случае с препаратами с немедленным высвобождением.

Цель работы — проанализировать актуальные регуляторные требования Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) к оценке биоэквивалентности воспроизведенных препаратов в лекарственных формах с модифицированным высвобождением для приема внутрь и сформулировать рекомендации для проведения национальной процедуры регистрации подобных лекарственных средств.

#### АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО АГЕНТСТВА ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ К ОЦЕНКЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОЖДЕНИЕМ

Европейским агентством по лекарственным средствам в 2015 г. выпущено Руководство по фармакокинетической и клинической оценке лекарственных форм с модифицированным высвобождением<sup>5</sup> (далее — Руководство ЕМА). Руководство содержит требования к проведению *in vivo* и *in vitro* исследований препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь, трансдермального, внутримышечного и подкожного пути введения.

Руководство ЕМА предъявляет жесткие и четкие требования к процедуре оценки биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь. Необходимый объем исследований для доказательства биоэквивалентности превосходит таковой для препаратов с немедленным высвобождением и должен

<sup>1</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

<sup>2</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85.

<sup>3</sup> Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М.: Перо; 2015.

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). European Medicines Agency; 2014.

включать исследования *in vivo* каждой дозировки с приемом препарата натощак, с приемом пищи, с многократным дозированием, а также исследования *in vitro* с оценкой возможного сброса дозы (в случае наличия сброса могут потребоваться исследования *in vivo* для исключения его значимого влияния на безопасность и эффективность терапии). Под сбросом дозы в данном случае подразумевается ненамеренное, быстрое высвобождение всего количества или значительной части фармацевтической субстанции, содержащейся в лекарственной форме с модифицированным высвобождением. В зависимости от показаний к применению и терапевтического диапазона лекарственного средства сброс дозы может представлять существенный риск для пациентов вследствие снижения либо безопасности, либо эффективности, либо и того, и другого. В ряде случаев возможна замена исследованной *in vivo* на исследования *in vitro*.

На определение объема исследований влияют несколько факторов: механизм высвобождения фармацевтической субстанции, форма дозирования, линейность фармакокинетических параметров, влияние приема пищи на действие препарата.

**Механизм высвобождения.** Для пероральных лекарственных препаратов выделяют пролонгированное высвобождение и отсроченное высвобождение. Также существуют лекарственные формы с многофазовым высвобождением, однако в данной работе анализируются требования, применимые к препаратам пролонгированного или отсроченного высвобождения как наиболее часто разрабатываемым воспроизведенным препаратам.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением — это лекарственные формы с модифицированным высвобождением, характеризующиеся более длительным высвобождением по сравнению с таковым у лекарственной формы с немедленным высвобождением, вводимой тем же путем. Высвобождение фармацевтической субстанции из лекарственных форм с отсроченным высвобождением отложено на определенный промежуток времени после введения или нанесения препарата. Последующее высвобождение схоже с таковым у лекарственной формы с немедленным высвобождением.

Для лекарственных форм с отсроченным высвобождением, как правило, не требуется проведение исследований с многократным дозированием за исключением случаев неприемлемости проведения исследования у пациентов при однократном приеме.

**Форма дозирования** может быть одно- или многоединичной. Многоединичная лекарственная форма содержит множество единиц, например, пеллет или гранул, каждая из которых содержит вспомогательные вещества, контролирующие высвобождение, находящиеся, например, в желатиновой капсуле или спрес-

сованные в таблетку. Одноединичные лекарственные формы состоят только из одной единицы (примером могут служить таблетки с осмотическим механизмом высвобождения действующего вещества, например лекарственный препарат Осмо Адалат®).

В случае многоединичной лекарственной формы, при условии идентичности механизма высвобождения и состава вспомогательных веществ различных дозировок, достаточно *in vivo* изучить только максимальную или наиболее чувствительную (основную) дозировку. Основное условие исследования — дозировка должна определяться только количеством гранул (или пеллет), включенных в лекарственную форму. Для одноединичных лекарственных форм требуется проведение исследования биоэквивалентности препарата каждой дозировки.

**Линейность фармакокинетики лекарственного вещества при применении референтного препарата.** По аналогии с требованиями для препаратов с немедленным высвобождением в случае линейности фармакокинетики исследуемого препарата возможна замена исследований *in vivo* на исследования *in vitro* (тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР)<sup>6</sup>) для дополнительных дозировок в случаях:

- идентичности места и технологии производства, механизма высвобождения;
- идентичности качественного и пропорциональности количественного состава вспомогательных веществ;
- эквивалентности профиля кинетики растворения для всех дозировок.

Для дополнительных дозировок препаратов, представляющих одноединичную лекарственную форму, в дополнение к изучению основной дозировки потребуется проводить *in vivo* исследования или натощак, или с приемом пищи. Для препаратов с многоединичным высвобождением подобных дополнительных исследований проводить не требуется.

Таким образом, основная дозировка должна быть изучена как натощак, так и после приема пищи. Для дополнительных дозировок возможен биоэвейвер — упрощенная процедура, применяемая при снижении требований к исследованиям *in vivo* воспроизведенных лекарственных препаратов.

**Влияние приема пищи на функциональные характеристики *in vivo* двух препаратов.** Воспроизведенный препарат должен продемонстрировать эквивалентность референтному препарату натощак и после приема пищи. Основная дозировка должна быть изучена и в первом, и во втором случае.

Если референтный препарат согласно инструкции принимается натощак, то в отношении всех дополнительных дозировок необходимо исследование с однократным введением натощак. Исследования после приема пищи можно не проводить, если фар-

<sup>6</sup> Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

макокинетики линейна, идентичен качественный и пропорционален количественный состав вспомогательных веществ, идентичен механизм высвобождения, технология и место производства.

Если референтный препарат согласно инструкции принимается после еды, то в отношении дополнительных дозировок необходимо провести исследование с однократным введением после еды. Исследования натощак можно не проводить, если фармакокинетика линейна, одинаков качественный и пропорционален количественный состав вспомогательных веществ, идентичен механизм высвобождения, технология и место производства.

Если же перечисленные условия (линейность фармакокинетики, пропорциональность количественного состава вспомогательных веществ, идентичность качественного состава препарата, механизма высвобождения, технологии и места производства) не соблюдаются, возможно использовать подход изучения «крайних вариантов» или потребуется изучить все дозировки в исследованиях *in vivo*.

Подход изучения «крайних вариантов» позволяет провести два исследования биоэквивалентности, если выбранные дозировки представляют собой крайние значения, например наибольшая и наименьшая дозировка или две дозировки, более всего различающиеся по составу, растворению или форме. Однако качественный состав вспомогательных веществ, контролирующего высвобождение, и механизм высвобождения препаратов с пролонгированным высвобождением должны быть одинаковыми для всех дозировок исследуемого препарата. Такие же требования предъявляются к оболочкам препаратов с отсроченным высвобождением, контролирующим высвобождение.

*Степень кумуляции лекарственного вещества* после однократного приема в исследованиях натощак или с приемом пищи. Во всех случаях вероятности возникновения кумуляции ( $AUC_{0-t} < 90\% AUC_{0-\infty}$ ) требуется проведение исследования с многократным введением ( $AUC_{0-t}$  — площадь под кривой «концентрация–время», рассчитанная с момента введения до момента времени, в который должен быть осуществлен прием следующей дозы препарата (т.е. в конце интервала дозирования),  $AUC_{0-\infty}$  — площадь под кривой «концентрация–время», рассчитанная с момента приема лекарственного препарата до бесконечности) [4].

В случае каких-либо изменений состава, технологии производства или высвобождения действующего вещества как на этапе разработки лекарственного препарата, так и в пострегистрационный период могут потребоваться дополнительные исследования биоэквивалентности [5].

Более строгие требования к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением служат для обеспечения безопасности фармакотерапии воспроизведенными препаратами [6].

## ПРИМЕРЫ ИЗ РЕГУЛЯТОРНОЙ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПРАКТИКИ, ПРИМЕНЯЕМОЙ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

### Одноединичная лекарственная форма воспроизведенного и референтного препаратов

#### *Кветиапин<sup>7</sup>*

Воспроизведенный препарат — Prefaldur XL.

Референтный препарат Seroquel XR — согласно инструкции принимается перорально один раз в сутки натощак, лекарственная форма — таблетки с пролонгированным высвобождением 50, 150, 200, 300 и 400 мг.

Объем разработки воспроизведенного препарата составил 11 исследований:

- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с однократным дозированием (50 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, однократным дозированием (50 мг), после приема пищи, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с многократным дозированием (50 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с однократным дозированием (150 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с однократным дозированием (150 мг), после приема пищи, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с многократным дозированием (150 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с однократным дозированием (200 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с однократным дозированием (200 мг), после приема пищи, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах с двумя периодами и последовательностями, с многократным дозированием (200 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с повторным дизайном в четырех группах сравнения, с четырьмя периодами и двумя

<sup>7</sup> MHRA Public Assessment Report. Procedure UK/H/5488/001–005/DC. Prefaldur XL.

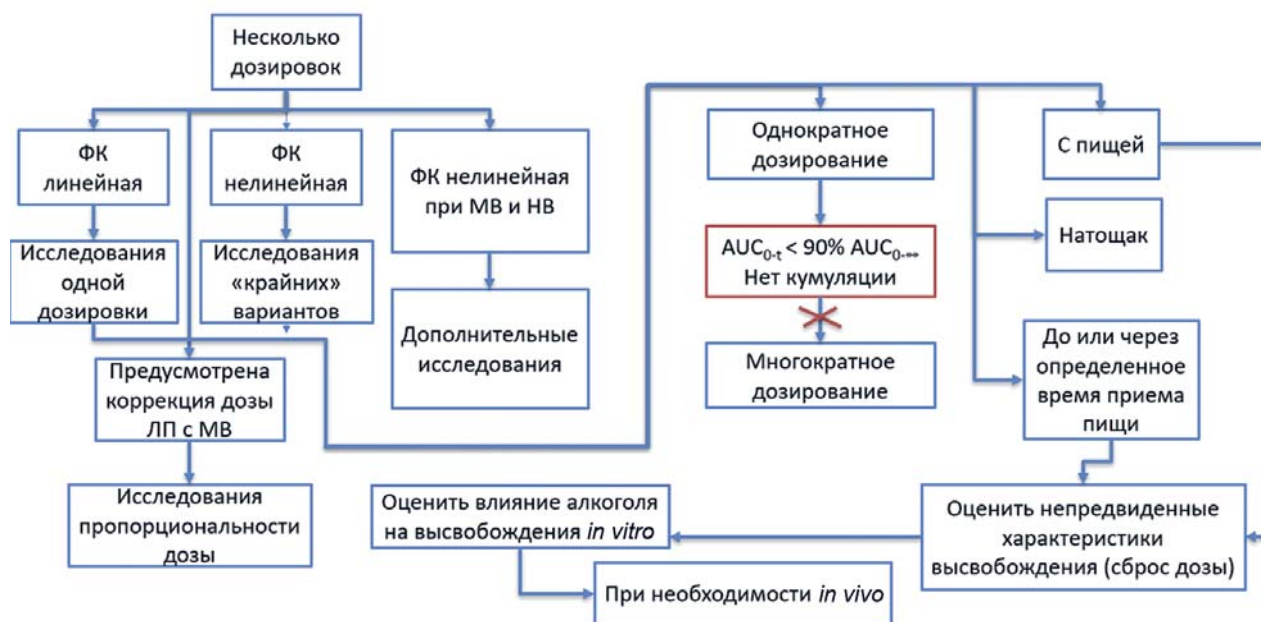


Рис. 1. Алгоритм выбора необходимых исследований

Примечания. ФК — фармакокинетика; ЛП — лекарственный препарат; НВ — немедленное высвобождение; МВ — модифицированное высвобождение.

Fig. 1. Algorithm for selecting the scope of testing

Notes. ФК — pharmacokinetics; ЛП — finished pharmaceutical product; НВ — immediate release; МВ — modified release.

последовательностями, с многократным дозированием (300 мг), натощак, у пациентов с первичным психотическим или биполярным расстройством, с периодом титрации дозы в течение 5 дней (высокие дозы кветиапина могут привести к высокому риску развития нежелательных явлений у здоровых добровольцев, поэтому участие в этих группах здоровых добровольцев исключается);

- исследование с полуповторным дизайном в трех группах сравнения, с тремя периодами и тремя последовательностями, с многократным дозированием (400 мг), натощак, у пациентов с первичным психотическим или биполярным расстройством.

Таким образом, можно предположить, что для дополнительных дозировок процедура биоэкви-валентности оказалась невозможна, в связи с чем пришлось изучить *in vivo* все дозировки воспроизведенного препарата.

#### Многоединичная лекарственная форма воспроизведенного и референтного препаратов

##### Такролимус<sup>8</sup>

Воспроизведенный препарат — Tacforius.

Референтный препарат Advagraf — согласно инструкции принимается перорально один раз в сутки натощак, лекарственная форма — капсулы с пролонгированным высвобождением 0,5; 1; 3 и 5 мг.

Объем разработки воспроизведенного препарата составил 3 исследования:

- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с однократным дозированием (5 мг), после приема пищи, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с однократным дозированием (5 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев;
- исследование с простым перекрестным дизайном в двух группах, с двумя периодами и последовательностями, с многократным дозированием (5 мг), натощак, с участием здоровых добровольцев, т.е. в исследованиях с однократным дозированием наблюдалась кумуляция препарата.

Для дозировок 0,5; 1 и 3 мг проведен ТСКР в трех средах растворения (рН 1,2; 4,5 и 6,8) и изучен сброс дозы — проведен ТСКР в средах, содержащих 5, 10, 20 и 40 % этанола, для дозировок 0,5 и 5 мг по типу исследования «крайних вариантов».

#### ОБЩИЙ АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ *IN VIVO* И *IN VITRO* ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОЖДЕНИЕМ

Таким образом, в отношении препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь рекомендуется проведение исследований биоэкви-

<sup>8</sup> European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/829470/2017. Procedure EMEA/H/C/004435/0000. Assessment report. Tacforius.

валентности путем сравнения исследуемого препарата с референтным препаратом в одной и той же лекарственной форме. Воспроизведенный препарат необходимо сравнить с референтным в исследованиях *in vivo* после однократного приема натощак и после еды, а также при многократном введении в случае предполагаемой кумуляции в исследованиях с однократным дозированием.

При регистрации нескольких дозировок препарата с модифицированным высвобождением возможна замена части исследований *in vivo* на исследования *in vitro* в зависимости от формы дозирования, состава вспомогательных веществ, механизма высвобождения и места производства. Если фармакокинетика референтного препарата с модифицированным высвобождением нелинейна или имеются различия между дозировками по вышеперечисленным параметрам, то исследования следует провести с наиболее чувствительными дозировками. Возможен подход «крайних вариантов». Алгоритм определения объема необходимых исследований представлен на рисунке 1.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения рекомендаций ЕМА были разработаны рекомендации для составления процедуры исследования на национальном уровне препаратов с модифицированным высвобождением. Предложен алгоритм процедуры, разработана блок-схема действий.

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

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific

### ОБ АВТОРАХ

**Ромодановский Дмитрий Павлович**, канд. мед. наук, главный эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2980-4518>

**Еременко Наталья Николаевна**, канд. мед. наук, главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

**Горячев Дмитрий Владимирович**, д-р мед. наук, директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Статья поступила 12.03.2018

После доработки 07.12.2018

Принята к печати 20.02.2019

Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.  
**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Endrenyi L, Blume HH, Tothfalusi L. The two main goals of bioequivalence studies. *AAPS J.* 2017;19(4):885–90. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0048-x>
2. Wang R, Conner DP, Li BV. Bioavailability and bioequivalence aspects of oral modified-release drug products. *AAPS J.* 2017;19(2):360–6. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-0025-9>
3. Wen H, Jung H, Li X. Drug delivery approaches in addressing clinical pharmacology-related issues: opportunities and challenges. *AAPS J.* 2015;17(6):1327–40. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9814-9>
4. Endrenyi L, Tothfalusi L. Metrics for the evaluation of bioequivalence of modified-release formulations. *AAPS J.* 2012;14 (4):813–9. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9396-8>
5. Ромодановский ДП, Ниязов РР, Горячев ДВ, Бунятян НД. Анализ международных рекомендаций к проведению сравнительного теста растворения в случае пострегистрационных изменений состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2014;(3):39–45. [Romodanovsky DP, Niyazov RR, Goryachev DV, Bunyatyan ND. Analysis of international recommendations to performing comparative dissolution test when introducing post-approval changes to composition of drug excipients. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2014;(3):39–45 (In Russ.)]
6. Меркулов ВА, Бунятян НД, Переверзев АП. Надлежащая практика фармаконадзора в США и Европейском Союзе. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2014;(4):23–8. [Merkulov VA, Bunyatyan ND, Pereverzev AP. Good pharmacovigilance practice in the United States and the European Union. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2014;(4):23–8 (In Russ.)]

### AUTHORS

**Dmitry P. Romodanovsky**, Cand. Sci. (Med.), Chief Expert of the Division No. 2 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2980-4518>

**Natalia N. Eremenko**, Cand. Sci. (Med.), Chief Expert of the Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

**Dmitry V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.), Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Article was received 12 March 2018

Revised 7 December 2018

Accepted for publication 20 February 2019