



## Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов атазанавира

Н. Е. Уварова<sup>1,\*</sup>, Н. Н. Еременко<sup>1</sup>, Г. В. Раменская<sup>1,2</sup>, Д. В. Горячев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

**Резюме.** С целью предупреждения развития эпидемии, связанной с распространением ВИЧ-инфекции, Правительством Российской Федерации была утверждена Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ. Одной из задач стратегии является увеличение охвата антиретровирусной терапией зараженных ВИЧ-инфекцией, в том числе за счет широкого применения воспроизведенных лекарственных препаратов. Для регистрации воспроизведенного препарата необходимо представление отчета о результатах исследования его биоэквивалентности в сравнении с референтным препаратом. Атазанавир, используемый в антиретровирусной терапии, является приоритетным препаратом при лечении и профилактике вертикальной передачи ВИЧ у беременных. Был проведен анализ протоколов и отчетов исследований биоэквивалентности препаратов атазанавира, поступивших на экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, с целью подготовки рекомендаций по планированию исследований их биоэквивалентности. В результате проведенного анализа ряда исследований выявлены существенные отличия в дизайне исследований и количестве добровольцев. Основной причиной указанных отличий являются противоречивые данные о коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности атазанавира, указывающие на возможное отнесение атазанавира к высоковариабельным препаратам. На основании анализа сформулированы рекомендации по планированию исследований биоэквивалентности препаратов атазанавира, включающие в себя проведение исследования на максимальной дозировке препарата, проведение исследования после еды и учет данных по вариабельности атазанавира при выборе дизайна исследования.

**Ключевые слова:** биоэквивалентность; исследования биоэквивалентности; атазанавир; воспроизведенные препараты; высоковариабельные препараты; фармакокинетика; дизайн исследований

**Для цитирования:** Уварова НЕ, Еременко НН, Раменская ГВ, Горячев ДВ. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов атазанавира. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(3):151–157. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-151-157>

\***Контактное лицо:** Уварова Наталия Евгеньевна; [uvarova@expmed.ru](mailto:uvarova@expmed.ru)

## Planning and Evaluation of Bioequivalence Studies of Atazanavir Products

N. E. Uvarova<sup>1,\*</sup>, N. N. Eremenko<sup>1</sup>, G. V. Ramenskaya<sup>1,2</sup>, D. V. Goryachev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

**Abstract.** The Government of the Russian Federation approved the State strategy of combating the spread of HIV aimed at prevention of HIV epidemic. One of the goals of the Strategy is to increase the coverage of antiretroviral therapy for people infected with HIV, which includes extensive use of generic drugs. In order for a generic drug to be authorised, the applicant has to submit a report on the results of the bioequivalence studies in which the generic product was compared to the reference product. Atazanavir is an antiretroviral drug, which is also the drug of choice for the treatment and prevention of mother-to-child transmission of HIV. The aim of this study was to analyze the protocols and reports of atazanavir products bioequivalence studies, which were submitted for expert examination to the FSBI “SCEEMP” of the Ministry of Health of the Russian Federation, and to prepare recommendations for planning of bioequivalence studies of atazanavir products. The analysis of a number of studies revealed significant differences in the study design and number of subjects. The main reason for these differences is the conflicting data on the intra-subject coefficient of variation of atazanavir, which means that atazanavir may be considered a highly variable drug. The analysis helped to formulate recommendations for the design of bioequivalence studies of atazanavir products, including studies of the maximum dose, studies under fed conditions, and consideration of atazanavir variation when planning the study design.

**Key words:** bioequivalence; bioequivalence study; atazanavir; generic drugs; highly variable drugs; pharmacokinetics; study design

**For citation:** Uvarova NE, Eremenko NN, Ramenskaya GV, Goryachev DV. Planning and evaluation of bioequivalence studies of atazanavir products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(3):151–157. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-151-157>

\***Corresponding author:** Natalia E. Uvarova; [uvarova@expmed.ru](mailto:uvarova@expmed.ru)

С 2006 года в Российской Федерации отмечается ежегодный рост числа новых случаев ВИЧ-инфекции в среднем на 10 % в год [1]. С целью предупреждения развития эпидемии, связанной с распространением ВИЧ-инфекции, Правительством Российской Федерации была утверждена Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Одной из задач стратегии является увеличение охвата антиретровирусной терапией лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, в том числе за счет широкого применения воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) с целью снижения затрат на антиретровирусные препараты [1].

В соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ) для регистрации воспроизведенного препарата необходимо представление отчета о результатах исследования биоэквивалентности воспроизведенного препарата в сравнении с референтным препаратом [2]. В исследованиях биоэквивалентности с однократным приемом ЛП к исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся: площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приема ЛП до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ), площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке  $t$  ( $AUC_{0-t}$ ) и максимальная плазменная концентрация ( $C_{max}$ ) [3–5]. В качестве основного критерия биоэквивалентности используют 90 % доверительные интервалы для отношения средних геометрических указанных параметров исследуемого и референтного ЛП. Такой подход равносильно двум односторонним проверкам нулевой гипотезы об отсутствии биоэквивалентности (о био-неэквивалентности) при 5 % уровне значимости для каждого теста. 90 % доверительные интервалы отношения оцениваемых фармакокинетических параметров исследуемого ЛП к референтному ЛП должны лежать в интервале 80,00–125,00 % [3–5].

Одним из препаратов, используемых в антиретровирусной терапии, является атазанавир. Атазанавир относится к классу ингибиторов протеазы ВИЧ, его механизм действия основан на ингибировании процессинга вирусных протеинов в ВИЧ-инфицированных клетках и претотвращении тем самым образования зрелых вирионов и заражения других клеток [6]. Атазанавир является приоритетным препаратом при проведении антиретровирусной терапии и профилактике вертикальной передачи ВИЧ у беременных. В схемах первого ряда он рекомендуется пациентам с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы, в возрасте старше 50 лет или с нарушением углеводного или липидного обмена, а также преимущественно в бустированном (фармакокинетически усиленном) виде пациентам с непереносимостью эфавиренза и невирапина [7]. Впервые зарегистрированный на мировом рынке по результатам собственных исследований препарат атазанавира Реатаз® (регистра-

ция в США — 2003 г., в России — 2005 г.) является первым ингибитором протеазы, разрешенным для приема один раз в день [8]. Также атазанавир существенно реже вызывает такие побочные реакции, как липодистрофия и повышение уровня холестерина, по сравнению с другими ингибиторами протеазы [9].

Цель работы — подготовка рекомендаций по планированию исследований биоэквивалентности препаратов атазанавира.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ протоколов и отчетов исследований биоэквивалентности, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России за период с 2012 по 2017 г. для получения разрешения на проведение клинических исследований или с целью регистрации на основании результатов исследования биоэквивалентности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа представлены в таблицах 1 и 2. Во всех исследованиях референтным препаратом был препарат Реатаз®, капсулы, Бристол-Майерс Сквипб Компани, США. В исследованиях биоэквивалентности изучались дозы атазанавира 400 мг (2 капсулы по 200 мг) и 300 мг. Выбор доз связан с утвержденным режимом дозирования референтного препарата [6] и дозами, которые были использованы при исследованиях его фармакокинетики: 400 мг (2 капсулы по 200 мг) атазанавира и 300 мг атазанавира в комбинации со 100 мг ритонавира [6, 10, 11]. Также исследуемая доза зависит от линейности фармакокинетики препарата. В зарубежных инструкциях указано, что фармакокинетика атазанавира не линейна, и в диапазоне доз от 200 до 800 мг степень увеличения  $AUC$  и  $C_{max}$  больше, чем степень увеличения дозы [10, 11]. Это указывает на необходимость проведения исследования биоэквивалентности для наибольшей дозировки, что согласуется с подходами к исследованию биоэквивалентности ЛП с нелинейной фармакокинетикой Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) [5], Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [4] и Руководства по экспертизе лекарственных средств [3].

Согласно подходу Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для препаратов атазанавира рекомендуется проведение двух исследований биоэквивалентности: натощак и после приема пищи [12]. При этом изучаемой является дозировка 300 мг и используется простой перекрестный дизайн, измеряется концентрация атазанавира в плазме крови. В инструкции по применению препарата Реатаз® [6] указано, что применение препарата с пищей улучшает биодоступность атазанавира и уменьшает его фармакокинетическую вариабельность. Таким образом, можно сделать вывод, что рекомендуется проведение исследования биоэквивалентности после приема пищи, что и наблюдается в большинстве изученных исследований. Рекомендации проведения исследований биоэквивалентности максималь-

**Таблица 1.** Данные проанализированных исследований биоэквивалентности препаратов атазанавира в лекарственной форме капсулы

**Table 1.** Data on the analysed bioequivalence studies of atazanavir products in the form of capsules

Дозировка в ЛП, мг	Дизайн	Схема приема препаратов	Доза в КИ, мг	Прием	Количество добровольцев (пол)	Длительность отбора проб, ч	$CV_{intra}$
300	Простое перекрестное	TR   RT	300	Натошак	72 (МЖ)	48	Нет данных
300	Простое перекрестное	TR   RT	300	Натошак	48 (МЖ)	36	$C_{max}$ — 49,21 % $AUC_{0-1}$ — 46,62 % $AUC_{0-\infty}$ — 46,29 %
300	Перекрестное четырехпериодное	TTRR   RRTT   TRRT   RTTR	300	После еды	112 (МЖ)	36	$C_{max}$ — 32,71 % $AUC_{0-1}$ — 26,94 % $AUC_{0-\infty}$ — 31,02 %
300	Простое перекрестное	TR   RT	300	После еды	34 (М)	36	Нет данных
300	Перекрестное четырехпериодное	TRTR   RTRT	300	После еды	48 (МЖ)	36	Нет данных
300	Простое перекрестное	TR   RT	300	После еды	60 (МЖ)	30	Нет данных
300	Простое перекрестное	TR   RT	300	После еды	38 (М)	48	Нет данных
200	Простое перекрестное	TR   RT	400	Натошак	36 (М)	72	Нет данных
200	Простое перекрестное	TR   RT	400	После еды	28 (М)	48	Нет данных
200	Простое перекрестное	TR   RT	400	После еды	70 (М)	48	Нет данных
200	Перекрестное трехпериодное	TRT   RTR	400	После еды	34 (МЖ)	36	Нет данных

*Примечание.* ЛП — лекарственный препарат, КИ — клиническое исследование, Т — исследуемый препарат, R — референтный препарат, М — мужчины, Ж — женщины,  $CV_{intra}$  — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

**Таблица 2.** Сведения об аналитическом методе, использованном в исследованиях биоэквивалентности препаратов атазанавира в лекарственной форме капсулы

**Table 2.** Information on the analytical method used in the bioequivalence studies of atazanavir products in the form of capsules

Дозировка в ЛП, мг	Страна происхождения	Метод	Пробоподготовка	НПКО, нг/мл
300	Зарубежный (Хорватия)	ВЭЖХ-МС/МС	ЖЖЭ / осаждение белков / ТФЭ	≤10
300	Отечественный	ВЭЖХ-МС/МС	Осаждение белков	5
300	Отечественный	ВЭЖХ-МС/МС	Осаждение белков	5
300	Отечественный	ВЭЖХ-МС/МС	Нет данных	50
300	Отечественный	ВЭЖХ-МС/МС	Осаждение белков / ТФЭ	4–5
300	Зарубежный (Индия)	ВЭЖХ-МС/МС	Нет данных	≤500
300	Отечественный	ВЭЖХ-МС/МС	ТФЭ	≈50
200	Отечественный	ОФ-ВЭЖХ-УФ	ЖЖЭ / осаждение белков	≈100
200	Зарубежный (Индия)	ВЭЖХ-МС/МС	ЖЖЭ	0,01
200	Зарубежный (Индия)	ВЭЖХ-МС/МС	Нет данных	50
200	Отечественный	ВЭЖХ-МС/МС	Нет данных	50

*Примечание.* ВЭЖХ-МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией, ОФ-ВЭЖХ-УФ — обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектированием, ЖЖЭ — жидкость-жидкостная экстракция, ТФЭ — твердофазная экстракция, НПКО — нижний предел количественного определения.

ной дозировки атазанавира после приема пищи согласуются с данными литературы [13].

В соответствии с Методическими указаниями «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» [14] схема отбора проб определяется формой кривой «концентрация действующего вещества — время» (фармакокинетическая кривая), а выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой — не менее 2 для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее 5 для фазы ее снижения. При этом общая продолжительность наблюдения за концентрацией действующего вещества при однократном приеме лекарственного средства должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения [14]; длительность наблюдения считается удовлетворительной, если  $AUC_{0-t}$  перекрывает не менее 80 % от  $AUC_{0-\infty}$  [3–5]. С учетом периода полувыведения ( $t_{1/2}$ ) атазанавира, равного 7 ч (средний  $t_{1/2}$  у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов [6, 10]), длительность отбора проб должна быть более 28 ч. Все рассмотренные исследования соответствуют данным требованиям: длительность отбора проб крови в большинстве случаев составляла 36 ч и более, что согласуется с фармакокинетикой атазанавира.

Длительность «периода отмывки» в большинстве исследований составляла 7 сут и только в одном — 5 сут. Данный параметр обусловлен величиной  $t_{1/2}$  атазанавира. Согласно отечественным Методическим указаниям по проведению исследований биоэквивалентности [14] длительность периода между приемами препаратов («периода отмыв-

ки») должна составлять не менее  $6t_{1/2}$ . Руководство по проведению исследований биоэквивалентности ЕМА [5] и Правила проведения исследований биоэквивалентности ЛП в рамках ЕАЭС [4] определяют достаточный период отмывки, равный  $5t_{1/2}$ . Для атазанавира  $t_{1/2}$  равен 7 ч, рассчитанная длительность периода отмывки составляет 1,46–1,75 сут. В проанализированных исследованиях периоды отмывки 5 и более сут соответствуют требованиям нормативных документов. В подавляющем большинстве исследований выбран период отмывки в 7 сут, что обеспечивает удобство работы клинических центров.

Количество добровольцев варьировало от 28 до 112 человек и в среднем составляло 53 человека. Выбор количества добровольцев основывался на коэффициенте внутриндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ) атазанавира по данным литературы. Данные о  $CV_{intra}$  также влияли на выбор дизайна исследований: для большинства исследований был выбран простой перекрестный дизайн, однако три исследования предусматривали репликативные дизайны (с двумя последовательностями и тремя периодами; с двумя последовательностями и четырьмя периодами; с четырьмя последовательностями и четырьмя периодами).

В таблице 3 представлены результаты проведенного анализа коэффициента вариабельности атазанавира по данным сети Интернет [15–18]. В открытом доступе недостаточно источников, содержащих информацию о коэффициенте вариабельности атазанавира, полученном из исследований, в которых атазанавир принимался вне комбинации с другими препаратами. Нами было найдено только одно подобное исследование, в котором коэффициенты ва-

**Таблица 3.** Анализ данных литературы исследований биоэквивалентности атазанавира [15–18]

**Table 3.** Analysis of literature data on atazanavir bioequivalence studies [15–18]

Источник	$CV_{intra}$	Дизайн	Схема приема препаратов	Доза в КИ, мг	Прием	Количество добровольцев	Длительность отбора проб, ч
Mylan Laboratories Ltd. EPAR [15]	$C_{max}$ — 41,73 % $AUC_{0-t}$ — 35,83 % $AUC_{0-\infty}$ — 34,4 %	Простое перекрестное	TR   RT	ATV 300	После еды	70	24
<b>Комбинированные препараты</b>							
(Mylan Laboratories Ltd), HA507 WHOPAR [16]	$C_{max}$ — 22 % $AUC_{0-t}$ — 21,3 % $AUC_{0-\infty}$ — 21,43 %	Простое перекрестное	TR   RT	ATV 300 + RTV 100	После еды	55	48
I. Bhushan et al. [17]	$C_{max}$ — 24,43 % $AUC_{0-t}$ — 22,51 % $AUC_{0-\infty}$ — 21,63 %	Простое перекрестное	TR   RT	ATV 300 + RTV 100	После еды	55	48
I. Bhushan et al. [17]	$C_{max}$ — 48,46 % $AUC_{0-t}$ — 42,71 % $AUC_{0-\infty}$ — 40,29 %	Простое перекрестное	TR   RT	ATV 300 + RTV 100	Натощак	56	48
H. Sevinsky et al. [18]	$C_{max}$ — 19,75 % $AUC_{0-t}$ — 17,5 % $AUC_{0-\infty}$ — 17,5 %	Простое перекрестное	TR   RT	ATV 300 + COBI 150	После еды	62	48
H. Sevinsky et al. [18]	$C_{max}$ — 45,11 % $AUC_{0-t}$ — 39,86 % $AUC_{0-\infty}$ — 39,63 %	Простое перекрестное	TR   RT	ATV 300 + COBI 150	Натощак	63	48

Примечание. ATV — атазанавир, RTV — ритонавир, COBI — кобицистат.

риабельности составляли 41,73 % для  $C_{max}$ , 83 % для  $AUC_{0-t}$  и 34,4 % для  $AUC_{0-\infty}$  [15].

В отсутствие данных о  $CV_{intra}$  атазанавира некоторые заявители при расчете необходимого количества добровольцев использовали значения коэффициентов вариации по данным фармакокинетических исследований референтного препарата Реатаз®, представленным в таблице 4 [10]. При этом указывалось, что коэффициент вариации больше  $CV_{intra}$ .

В большинстве доступных источников описаны исследования, где применялись комбинации атазанавира с другими антиретровирусными препаратами: ритонавиром (в дозе 100 мг) и кобицистатом (в дозе 150 мг). Ритонавир используется в качестве компонента, увеличивающего экспозицию атазанавира, его действие основано на способности ингибировать метаболизм, опосредованный изоферментом цитохрома CYP3A4 [19]. Кобицистат имеет сходный с ритонавиром механизм действия, но на сегодняшний день не зарегистрирован в Российской Федерации.

Как следует из данных, представленных в таблице 3, вариабельность атазанавира в указанных исследованиях сильно отличается, однако можно выявить некоторые закономерности. Наиболее вариабельным параметром является  $C_{max}$ , разброс значений  $CV_{intra}$  которого колеблется от 20 до 49 %. Вариабельность атазанавира значительно ниже при приеме после еды по сравнению с приемом натощак: например, в исследовании I. Bhushan и др. [17]  $CV_{intra}$  по  $C_{max}$  составляла 24,43 % после еды и 48,46 % натощак. Аналогичное снижение  $CV_{intra}$  при приеме после еды наблюдается и в других исследованиях и для других показателей фармакокинетики [17, 18].

Данные о том, что  $CV_{intra}$  атазанавира превышает 30 %, указывают на возможность отнесения атазанавира к высоковариабельным препаратам. У высоковариабельных препаратов может наблюдаться несоответствие стандартным критериям биоэквивалентности в исследованиях с простым

перекрестным дизайном, и для подтверждения биоэквивалентности может потребоваться включение в исследование значительно большего числа добровольцев [20, 21]. Руководства по биоэквивалентности EMA [5], FDA [22] и ЕАЭС [4] и Руководство по экспертизе лекарственных средств [3] рекомендуют для высоковариабельных препаратов проведение исследований с репликативным (повторным) дизайном. В этом случае при подтверждении того, что вариабельность  $C_{max}$  референтного ЛП в исследовании действительно превышает 30 %, критерий приемлемости для  $C_{max}$  может быть расширен в зависимости от значения  $CV_{intra}$ , максимально до 69,84–143,19 % (метод масштабирования SABE, scaled average bioequivalence [23]). Расширение приемлемых границ биодоступности на основании внутрииндивидуальной вариабельности не распространяется на  $AUC$ , границы которой вне зависимости от вариабельности должны быть ограничены интервалом 80,00–125,00 % [3, 4, 22].

На основании данных, представленных в таблице 2, можно заключить, что в большинстве исследований в качестве биоаналитического метода была выбрана высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Это объясняется преимуществами указанного метода, основными из которых являются быстрота анализа, высокая селективность и низкий предел обнаружения. Одним из важных параметров биоаналитической методики является нижний предел количественного определения (НПКО) — наименьшая концентрация анализируемого вещества в образце, которая поддается надежному количественному определению с приемлемой правильностью и прецизионностью [5]. Согласно международным требованиям [3–5] НПКО должен соответствовать ожидаемым концентрациям и целям исследования: так, в исследовании биоэквивалентности НПКО не должен превышать 5 % от  $C_{max}$ .

Таблица 4. Равновесная фармакокинетика атазанавира у здоровых добровольцев [10]

Table 4. Steady-state pharmacokinetics of atazanavir in healthy volunteers [10]

Параметр исследования	Доза препарата, мг	
	400 один раз в день	300 с ритонавиром 100 один раз в день
<b><math>C_{max}</math> (нг/мл)</b>		
Среднее геометрическое (CV, %)	5199 (26)	6129 (31)
Среднее (SD)	5358 (1371)	6450 (2031)
<b><math>T_{max}</math></b>		
Медиана	2,5	2,7
<b><math>AUC</math> (нг×ч/мл)</b>		
Среднее геометрическое (CV, %)	28132 (28)	57039 (37)
Среднее (SD)	29303 (8263)	61435 (22911)
<b><math>t_{1/2}</math> (ч)</b>		
Среднее (SD)	7,9 (2,9)	18,1 (6,2)

Примечание. CV — коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение), SD — стандартное отклонение.

Представленные в таблице 2 значения НПКО варьируют в диапазоне от 0,01 до 500 нг/мл. По данным литературы, минимальное среднее арифметическое  $C_{\max}$  — 1479,61 нг/мл (при приеме атазанавира в дозе 300 мг) [15]. Таким образом, НПКО не должен превышать 74 нг/мл. Однако следует принимать во внимание, что, согласно требованиям ЕАЭС, НПКО рассчитывается исходя из минимальной величины  $C_{\max}$  из всей выборки субъектов [4]. В проанализированных исследованиях минимальное значение  $C_{\max}$  составляло 60,8 нг/мл, при этом рассчитанное значение НПКО равно 3 нг/мл.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного анализа исследований подготовлены рекомендации для планирования и проведения исследований биоэквивалентности препаратов атазанавира:

1. В качестве референтного препарата рекомендуется использовать препарат Реатаз<sup>®</sup>, капсулы, Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

2. Рекомендуется проведение исследования с приемом препарата после еды для уменьшения вариабельности фармакокинетических параметров и улучшения биодоступности.

3. Рекомендуется проведение исследования для максимальной дозировки (300 мг или 400 мг (2 таблетки по 200 мг)) в связи с нелинейной фармакокинетикой атазанавира и обозначенным в инструкциях по применению режимом дозирования.

4. Длительность забора образцов крови должна быть не менее 28 ч, период отмывки 7 сут.

5. При планировании дизайна исследования и расчете количества добровольцев рекомендуется учитывать всю совокупность данных о вариабельности атазанавира и его возможную высокую вариабельность.

6. В качестве аналитического метода определения атазанавира в плазме крови рекомендуется использовать метод ВЭЖХ с масс-спектрометрическим или тандемным масс-спектрометрическим детектированием. При этом значение НПКО не должно превышать 5 % от  $C_{\max}$ .

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was supported by the FSBI "SCEEMP" of the Ministry of Health of Russia and was carried out as part of a publicly funded research project (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. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 20 октября 2016 г. № 2203-р «Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской

Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». [Directive of the Government of the Russian Federation, October 20, 2016, No. 2203-r «On approval of the State strategy to combat the spread of HIV in Russia through 2020 and beyond» (In Russ.)]

2. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation, April 12, 2010, No. 61-FZ «On circulation of medicines» (In Russ.)]

3. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К; 2013. [Guidance on evaluation of medicines. V. I. Moscow: Grif i K; 2013 (In Russ.)]

4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian economic commission, November 3, 2016, No. 85 «On approval of Rules of conducting bioequivalence studies of medicines within the framework of the Eurasian Economic Union» (In Russ.)]

5. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). EMA. London; 2010.

6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Реатаз<sup>®</sup>. Государственный реестр лекарственных средств. [Reyataz<sup>®</sup> prescribing information. State register of medicines (In Russ.)] Available from: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0aba4c49-64cd-4b90-95e7-07d4f758f6d6&t=178f2068-1800-407e-85dd-c36b690e56bf](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0aba4c49-64cd-4b90-95e7-07d4f758f6d6&t=178f2068-1800-407e-85dd-c36b690e56bf)

7. Покровский ВВ, Юрин ОГ, Кравченко АВ, Беляева ВВ, Ермак ТН, Канестри ВГ и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол). *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2016;(6, Прил.). [Pokrovsky VV, Yurin OG, Kravchenko AV, Belyaeva VV, Ermak TN, Kanestri VG, et al. National recommendation on dispensary observation and treatment of person living with HIV (clinical protocol). *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2016;(6, Suppl.) (In Russ.)]

8. Атазанавир. Вопросы из практики. М.: Фонд развития межсекторного социального партнерства; 2011. [Atazanavir. Questions of practice. Moscow: The Social Partnership Development Fund; 2011 (In Russ.)]

9. Dolin R, Masur H, Saag M, eds. *AIDS Therapy.* 3rd ed. New York: Elsevier; 2008.

10. Full prescribing information for Reyataz (Revised: September 2016). US FDA. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021567s040,206352s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021567s040,206352s005lbl.pdf)

11. Reyataz. Summary of product characteristics. EMA. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000494/WC500056380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000494/WC500056380.pdf)

12. Guidance on Atazanavir Sulfate. US FDA. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm082565.pdf>

13. Shimpi S. Bioequivalence study recommendation for atazanavir sulfate capsules by US FDA and a contrary view. *Open Access Scientific Reports.* 2012;1(8):388. <https://doi.org/10.4172/scientificreports.388>

14. Бондарева ИБ, Герасимов ВБ, Дрожжин АП, Жердев ВП, Кольванов ГБ, Кондратенко СН и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 г. *Клиническая фармакокинетика.* 2005;(1):2–14. [Bondareva IB, Gerasimov VB, Drozhzhin AP, Zherdev VP, Kolyvanov GB, Kondratenko SN, et al. Conducting qualitative studies of bioequivalence of drugs. Guidelines of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, August 10, 2004. *Klinicheskaya farmakokinetika = Clinical Pharmacokinetics.* 2005;(1):2–14 (In Russ.)]

15. Atazanavir Mylan: EPAR — Public assessment report (EMA/503216/2016, June 23, 2016). European Medicines Agency. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004048/WC500220527.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004048/WC500220527.pdf)

16. Atazanavir (as Sulfate)/Ritonavir 300mg/100mg Tablets (Mylan Laboratories Ltd), HA507. WHO Public assessment report, Part 6, Janu-

- ary 2013. Available from: <https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/HA507Part6v1.pdf>
17. Bhusan I, Deshmukh A, Chakraborty S, Dixit A, Shetiya P, Kothawade U, et al. Open label, randomized, crossover, single-dose, bioavailability evaluation of Atazanavir/Ritonavir FDC tablets 300 mg/100 mg with that of REYATAZ 300 mg and Norvir 100 mg under fed and fasting conditions. *20th International AIDS Conference. Melbourne, Australia, July 20–25, 2014*. Melbourne; 2014. Available from: <http://pag.aids2014.org/EPosterHandler.axd?aid=1884>
  18. Sevinsky H, Tao X, Wang R, Ravindran P, Sims K, Xu X, et al. A randomized trial in healthy subjects to assess the bioequivalence of an atazanavir/cobicistat fixed-dose combination tablet versus administration as separate agents. *Antivir Ther.* 2015;20(5):493–500. <https://doi.org/10.3851/IMP2913>
  19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Норвир®. Государственный реестр лекарственных средств. [Norvir® prescribing information. State register of medicines (In Russ.)] Available from: [http://grls.rosminzdrav.ru/GrLs\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c1fc79e1-5c2b-4777-8a91-ba473474c0b2&t=221d8480-6641-495f-9a5e-800947ecf611](http://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=c1fc79e1-5c2b-4777-8a91-ba473474c0b2&t=221d8480-6641-495f-9a5e-800947ecf611)
  20. Ромодановский ДП, Драницына МА, Горячев ДВ, Ниязов РР, Гавришина ЕВ. Планирование дизайна и оценка результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов на примере розувастатина. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015;78(6):19–25 [Romodanovsky DP, Dranitsyna MA, Goryachev DV, Niyazov RR, Gavrishina EV. Design planning and evaluation of bioequivalence results of highly variable preparations based on rosuvastatin. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015;78(6):19–25 (In Russ.)]
  21. Ромодановский ДП, Еременкова ТВ, Драницына МА, Горячев ДВ, Ниязов РР, Гавришина ЕВ, Меркулов ВА. Высоковариабельные лекарственные препараты — особенности исследования биоэквивалентности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2015;(4):5–10. [Romodanovsky DP, Eremenkova TV, Dranitsyna MA, Goryachev DV, Niyazov RR, Gavrishina EV, Merkulov VA. Highly variable medicines — specific aspects of bioequivalence studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2015;(4):5–10 (in Russ.)]
  22. Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs — General considerations. US FDA. 2014.
  23. Haidar SH, Davit B, Chen ML, Conner D, Lee L, Li QH, et al. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. *Pharm Res.* 2008;25(1):237–41. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9434-x>

## ОБ АВТОРАХ

**Уварова Наталья Евгеньевна**, эксперт 2-й категории управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6718-695X>

**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>

**Раменская Галина Владиславовна**, д-р фарм. наук, проф., заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

**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 01.02.2018  
Принята к печати 22.08.2018

## AUTHORS

**Natalia E. Uvarova**, 2nd Professional Category Expert of Division No. 1 for Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6718-695X>

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

**Galina V. Ramenskaya**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of I. M. Sechenov First MSU, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

**Dmitry V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.), Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Article was received 1 February 2018  
Accepted for publication 22 August 2018