

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.033.1

Высоковариабельные лекарственные препараты – особенности исследования биоэквивалентности

Д.П. Ромодановский, Т.В. Еременкова, М.А. Драницына,
Д.В. Горячев, Р.Р. Ниязов, Е.В. Гавришина, В.А. Меркулов

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

Резюме: В настоящее время относительно значений внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra} более 30%) выделяют особую группу лекарственных препаратов – высоковариабельные лекарственные препараты. Высоковариабельные лекарственные препараты вызывают определенные затруднения при подтверждении терапевтической эквивалентности путем проведения фармакокинетических исследований биоэквивалентности и требуют включения относительно большого числа субъектов исследования для подтверждения биоэквивалентности в стандартных границах 80–125%. Вариабельность может быть обусловлена многими факторами, которые включают физиологические и патофизиологические различия в процессах абсорбции и метаболизма; факторы, ассоциированные со свойствами действующего, и факторы, ассоциированные с готовой лекарственной формой. В целом факторы, влияющие на вариабельность в исследованиях биоэквивалентности, можно разделить на контролируемые и неконтролируемые. Влияние контролируемых факторов можно исключить надлежащим проведением исследования биоэквивалентности или надлежащей разработкой готового лекарственного препарата. Исключить влияние неконтролируемых факторов не представляется возможным, именно они и являются причиной отнесения лекарственных препаратов к высоковариабельным. В статье представлено определение высоковариабельного препарата, отражены причины высокой вариабельности, описаны существующие в настоящее время регуляторные рекомендации и подходы к изучению биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов, сформулированы рекомендации в отношении дизайна исследований таких препаратов.

Ключевые слова: исследование биоэквивалентности; биоэквивалентность; высоковариабельные препараты.

Библиографическое описание: Ромодановский ДП, Еременкова ТВ, Драницына МА, Горячев ДВ, Ниязов РР, Гавришина ЕВ, Меркулов ВА. Высоковариабельные лекарственные препараты – особенности исследования биоэквивалентности. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 5–10.

HIGHLY VARIABLE MEDICINES – SPECIFIC ASPECTS OF BIOEQUIVALENCE STUDIES

D.P. Romodanovsky, T.V. Eremenkova, M.A. Dranitsyna,
D.V. Goryachev, R.R. Niyazov, E.V. Gavrishina, V.A. Merkulov

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: At present a specific group of medicines – highly variable medicines – is distinguished based on intraindividual variability data ($CV_{\text{intra}} > 30\%$). It is quite difficult to confirm therapeutic equivalence of highly variable medicines by pharmacokinetic bioequivalence studies, and quite a large number of subjects need to be included into the study in order to confirm bioequivalence within standard limits of 80–125%. Variability may be caused by many factors which include physiological and pathophysiological differences in absorption and metabolism processes; factors associated with properties of the active substance and factors associated with the finished product. In general factors impacting variability in bioequivalence studies could be divided into controllable and uncontrollable. The influence of controllable factors can be neutralized by proper performance of the bioequivalence study or proper development of the finished product. The influence of uncontrollable factors cannot be neutralized, and due to these factors medicines can be recognized as highly variable. This article provides a definition of a highly variable medicine, describes reasons for high variability and outlines current regulatory recommendations for and approaches to studying bioequivalence of highly variable medicines, proposes recommendations for designing such studies.

Key words: bioequivalence studies; bioequivalence; highly variable medicines.

For citation: Romodanovsky DP, Eremenkova TV, Dranitsyna MA, Goryachev DV, Niyazov RR, Gavrishina EV, Merkulov VA. Highly variable medicines – specific aspects of bioequivalence studies. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 5–10.

В настоящее время выделена отдельная группа лекарственных препаратов, которые в исследованиях биоэквивалентности проявляют высокий коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности изучаемых фармакокинетических параметров [1]. Для высоковариабельных биоэквивалентных лекарственных препаратов надлежащего качества возможно несоответствие стандартным критериям биоэквивалентности в исследованиях с классическим перекрестным дизайном при фик-

сированной численности добровольцев (24–36 субъектов), а для подтверждения биоэквивалентности может потребоваться включение значительно большего числа субъектов [2].

Высоко вариабельные лекарственные препараты занимают существенное место в структуре воспроизведенных лекарственных препаратов (доля таких препаратов в структуре воспроизведенных оценивается примерно в 10%) [3].

Важной задачей является определение и выявление таких лекарственных препаратов; изучение факторов, которые приводят к высокой вариабельности; а также совершенствование методологии их изучения в рамках государственной регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных источников и данных, полученных по запросам в поисковых системах (PubMed, Google, Researchgate) в сети Интернет с целью выявления высоковариабельных лекарственных препаратов и основных причин такой вариабельности, а также оценки различных подходов для решения проблем, обусловленных высокой вариабельностью лекарственных препаратов. Термины для поиска: биоэквивалентность, высоковариабельные лекарственные препараты.

Проведен сравнительный анализ регуляторных требований к дизайну и оценке результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов в России, США и Евросоюзе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто высоко вариабельные лекарственные препараты определяют как препараты, у которых внутрииндивидуальная вариабельность (коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности, CV_{intra}) одного из основных фармакокинетических параметров действующего вещества, по которым устанавливается биоэквивалентность (C_{max} и AUC) составляет 30% или более [3, 4]. Чаще всего наиболее вариабельным является параметр C_{max} , поэтому далее мы будем обсуждать именно его.

При проведении исследований биоэквивалентности используют аддитивную или мультипликативную статистические модели, однако в связи с тем, что распределение параметров C_{max} и AUC чаще всего асимметричное, обычно прибегают к логарифмическому преобразование фармакокинетических ответов, используя соответствующую мультипликативную статистическую модель. Далее мы будем вести речь, подразумевая мультипликативную модель. Оценка внутрииндивидуальной вариабельности, CV_{intra} может быть получена на основе среднего квадрата «ошибки» ($MSE = \sigma_w^2$), определяемого при дисперсионном анализе (Analysis of variance – ANOVA) логарифмически преобразованных данных, полученных в исследовании биоэквивалентности.

Вычисляется CV_{intra} по формуле:

$$CV_{intra} = \sqrt{\exp(MSE) - 1}$$

или

$$CV_{intra} = \sqrt{\exp(\sigma_w^2) - 1}$$

Для понимания причин высокой вариабельности необходимо вспомнить ключевые характеристики фармакокинетики лекарственных препаратов для приема внутрь.

После того как готовая лекарственная форма препарата для приема внутрь распадается, из нее высвобождается действующее вещество, которое растворяется в

жидких средах желудка и кишечника, при этом готовая лекарственная форма препарата должна быть надлежащего качества. Растворенное действующее вещество всасывается через стенку кишечника, попадает в печень через воротную вену, и из печени поступает в системный кровоток, где возможно определение фармакокинетических параметров действующего вещества. Из системного кровотока, действующее вещество попадает к месту своего действия, в результате чего достигается клинический ответ, т.е. становится возможным измерение соответствующих фармакодинамических или терапевтических параметров [3, 5].

Таким образом, в отношении представленного процесса можно выделить следующие критические этапы, которые могут внести вклад в вариабельность – характеристики готовой лекарственной формы, всасывание (абсорбция) действующего вещества и его биотрансформация (процессы метаболизма).

Предполагается, что самым достоверным способом оценки биоэквивалентности должно быть сравнение исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата на этапе «готовой лекарственной формы» при исключении факторов, которые могут оказывать влияние на вариабельность и способствовать ее увеличению, но в настоящее время это невозможно, т.к. основным способом подтверждения биоэквивалентности является исследование *in vivo* [6, 7].

Факторы, которые могут оказывать влияние на внутрииндивидуальную вариабельность. Многие факторы могут способствовать высокой вариабельности фармакокинетических параметров (C_{max} , AUC) [3]. В целом факторы, влияющие на вариабельность в исследованиях биоэквивалентности, можно разделить на контролируемые и неконтролируемые. Влияние контролируемых факторов можно исключить надлежащим проведением исследования биоэквивалентности или надлежащей разработкой готового лекарственного препарата. Исключить влияние неконтролируемых факторов не представляется возможным, именно они и являются причиной отнесения лекарственных препаратов к высоковариабельным.

К факторам, способствующим высокой вариабельности фармакокинетических параметров, относят факторы, связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и пищеварительной системой. Так, на абсорбцию действующего вещества могут значительно повлиять следующие факторы: скорость опорожнения желудка (около 15 минут, но не более 2 часов), транзит через кишечник (скорость абсорбции отличается в различных отделах желудочно-кишечного тракта), значения pH в просвете желудка и кишечника (кислоты легче всасываются в желудке, а основания — в тонкой или толстой кишке), концентрации сурфактантов в просвете ЖКТ (в т.ч., фосфолипидов, желчных кислот) и присутствие или отсутствие пищи в ЖКТ. Высокую вариабельность можно ассоциировать также и с особенностями метаболизма конкретного действующего вещества, в частности — с экстенсивным пресистемным метаболизмом в просвете ЖКТ или в клетках слизистой оболочки ЖКТ, с эффектом «первичного» прохождения через печень (некоторые действующие вещества под влиянием ферментов печени подвергаются значительным изменениям при их первом попадании в печень через систему воротной вены). Для препаратов, которые подвергаются экстенсивному пресистемному метаболизму, эффекты различных

биотрансформаций в стенке кишечника и/или в печени, способствуют вариабельности наблюдаемых фармакодинамических эффектов действующего вещества.

Низкая системная биодоступность исходного вещества также может сопровождаться высокой вариабельностью, если плазменные концентрации действующего вещества находятся на пределе количественного определения биоаналитической методики [3].

Факторы, вносящие вклад в вариабельность со стороны физиологии человека или связанные с аналитическими методиками определения концентраций исследуемых анализов, могут в той или иной степени контролироваться за счет проведения клинического исследования надлежащим образом

Однако вариабельность может быть связана также и с характеристиками самого действующего вещества (фармацевтической субстанции), и в меньшей степени с характеристиками готовой лекарственной формы. Состав лекарственного препарата и лекарственная форма могут также повлиять на вариабельность параметров биоэквивалентности. Например, если скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы является высоковариабельной, этот фактор может привести к высокой вариабельности параметров биоэквивалентности и может свидетельствовать о низком качестве лекарственного препарата (например, невалидированный процесс производства, некачественная фармацевтическая разработка).

Две основных причины возможной вариабельности фармакокинетических параметров, связанных с лекарственным препаратом: 1) вариабельность из-за химико-физических особенностей и особенностей фармакокинетики действующего вещества, и 2) вариабельность, вызванная особенностями лекарственной формы и состава препарата. Если высокая вариабельность обусловлена фармакокинетикой действующего вещества, то для достижения успеха в исследовании биоэквивалентности, скорее всего, будет необходимо включение большего количества добровольцев, т.к. контролировать вариабельность, ассоциированную с лекарственным препаратом, невозможно. Тем не менее, высокая вариабельность, обусловленная составом или лекарственной формой препарата, может отражать низкое качество либо исследуемого, либо референсного препарата, и может быть выявлена до проведения исследований *in vivo*.

Высокая внутрииндивидуальная вариабельность приводит к тому, что для соответствия данных лекар-

ственных препаратов критериям признания биоэквивалентности в исследованиях со стандартным дизайном требуется участие сравнительно большого числа добровольцев (см. таблицу 1) [2]. Проведение исследований с таким количеством добровольцев требует наличия специализированных клинических и лабораторных центров, которые смогут обеспечить материальную часть исследования, а также значительно увеличивает финансовые затраты. В связи с этим для высоковариабельных лекарственных препаратов крайне желательно наличие и других, отличных от традиционных, подходов для подтверждения биоэквивалентности.

Ранее одним из подходов для высоковариабельных препаратов было априорное расширение границ признания биоэквивалентности для C_{max} как наиболее вариабельного фармакокинетического параметра [8, 9]. Также в некоторых случаях рекомендовалось проведение исследований биоэквивалентности с многократным приемом (исследования с определением равновесной концентрации), что позволяло снизить вариабельность фармакокинетических параметров [8, 9].

Ведущие мировые регуляторы – FDA (Агентство по пищевым продуктам и лекарственным средствам США) и ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) – отошли от применения вышеописанных подходов в пользу более прогрессивных: биоэквивалентность с масштабированием границ признания биоэквивалентности [10, 11].

Общий принцип заключается в том, что для высоковариабельных препаратов в исследовании с репликативным (повторным) дизайном должна быть подтверждена высокая вариабельность фармакокинетического параметра референтного препарата. Дизайн может быть полным повторным – с тремя (каждый из добровольцев получает исследуемый или референтный препарат по два раза) или четырьмя периодами приема препаратов (каждый из добровольцев получает исследуемый и референтный препарат по два раза) и неполным повторным – с тремя периодами и одним перекрестом (каждый из добровольцев принимает референтный препарат не менее двух раз) (см. таблицы 2 и 3). Такого типа дизайны позволяют значительно сократить число здоровых добровольцев, требуемых для достижения необходимой мощности в исследованиях биоэквивалентности высоковариабельного препарата (см. таблицу 1). В исследовании биоэквивалентности с таким дизайном с использованием мультипликативной модели должен быть определен

Таблица 1

ЧИСЛО СУБЪЕКТОВ, ТРЕБУЕМЫХ ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРИ МОЩНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ 80% В ЗАВИСИМОСТИ ОТ CV_{intra} [DAVIT B.M., ET AL]

Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}), %	Размер выборки для двух-периодного перекрестного исследования. GMR=1	Размер выборки для четырехпериодного исследования с двумя перекрестами (полный повторный дизайн). GMR=1
15	10	6
30	32	18
45	66	34
60	108	56
75	156	80

Примечания:

GMR – отношение геометрических средних (точечная оценка).

При $CV_{intra} = 30\%$, мощности исследования 80% и прогнозируемом отношении генеральных средних, равном 1, необходимо включение не менее 32 субъектов в исследование со стандартным дизайном и всего 18 субъектов в исследование с повторным дизайном.

Таблица 2

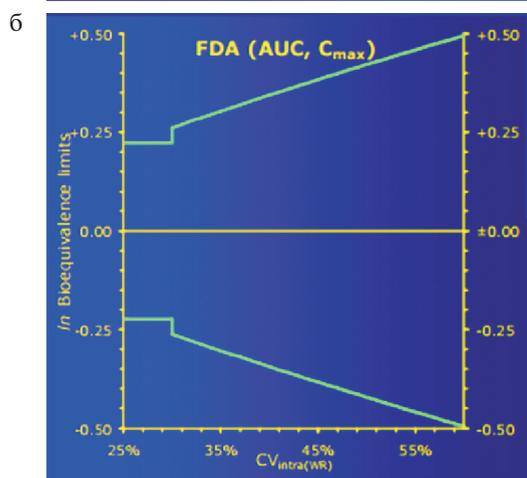
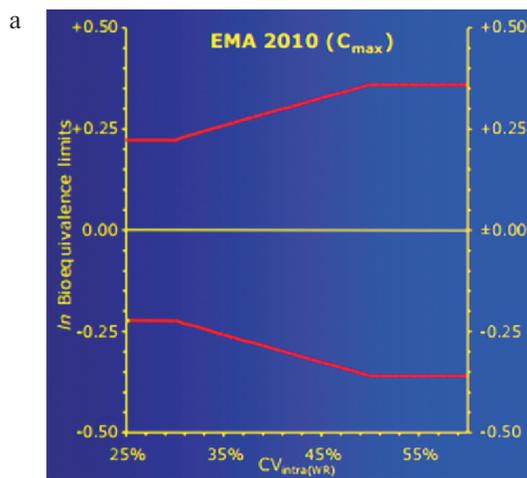
ИССЛЕДОВАНИЕ С ПОЛНЫМ ПОВТОРНЫМ ДИЗАЙНОМ

Последовательность	Период			
	1	2	3	4
1	T	R	R	T
2	R	T	T	R
3	T	T	R	R
4	R	R	T	T

Таблица 3

ИССЛЕДОВАНИЕ С ЧАСТИЧНЫМ ПОВТОРНЫМ (ПОЛУ-ПОВТОРНЫМ) ДИЗАЙНОМ

Последовательность	Период		
	1	2	3
1	T	R	R
2	R	T	R
3	R	R	T



а) EMA допускает расширение границ признания БЭ только для C_{max} на основании σ_w (CV_{intra}) препарата сравнения с использованием коэффициента масштабирования 0,76 ($\ln(1,25)/0,294$) в пределах 69,84–143,19 (соответствует $CV_{intra} \leq 50\%$), точечная оценка значений отношения геометрических средних должна быть в диапазоне 0,8–1,25.
 б) FDA рекомендует оценку биоэквивалентности в среднем с масштабированием, также основанном на σ_w (CV_{intra}) препарата сравнения, но с другим коэффициентом масштабирования $[\ln(1,25)/0,25]$. Масштабирование разрешено и для C_{max} , и для AUC (границы признания определяются по более вариабельному показателю). FDA не ограничивает масштабирование. Точечная оценка значений также должна находиться в интервале 0,8–1,25.

После математических преобразований [14, 15] препараты признаются биоэквивалентными, если верхняя граница 95%-ного доверительного интервала для разности $[(\mu_{int} - \mu_{inR})^2 - \theta_s^2 \sigma_w^2]$ будет меньше или равна нулю.

Рис. 1. Масштабирование границ признания биоэквивалентности в EMA и FDA

средний квадрат «ошибки» ($MSE = \sigma_w^2$) логарифмически преобразованных данных в рамках ANOVA для референтного препарата. На основании полученного среднего квадрата ошибки референтного препарата и регуляторной константы (в EMA 0,294, в FDA 0,25) определяется граница признания биоэквивалентности [2, 12]. Несмотря на схожесть подходов, имеются и различия. Наглядно различия представлены на рисунке 1.

Как видно из представленных данных, подходы FDA и EMA все же отличаются, подход EMA является более строгим.

В проекте правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (версия от 30.06.2015 г.) в отношении высоковариабельных препаратов рекомендован подход, аналогичный EMA [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время по значениям внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra} более 30%) выделяют особую группу лекарственных препаратов – высоковариабельные лекарственные препараты.

Высоковариабельные лекарственные препараты вызывают определенные затруднения при подтверждении терапевтической эквивалентности путем проведения фармакокинетических исследований биоэквивалентности и требуют включения относительно большого числа субъектов исследования для подтверждения биоэквивалентности в стандартных границах 80–125% по основным фармакокинетическим параметрам при необходимой мощности исследования на уровне не менее 80% и ошибке I рода (уровня значимости) 5%.

Имеются два принципиальных регуляторных подхода к исследованиям биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов. Оба подхода подразумевают расширение границ признания биоэквивалентности, но с использованием различных коэффициентов масштабирования, принятых общеевропейским и американским регуляторами. Учитывая то, что с 1 января 2016 года должны вступить в силу Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза, которые гармонизированы с европейскими правилами, уже сейчас можно рекомендовать руководствоваться подходом общеевропейского регулятора в отношении исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов.

Поэтому при предположении, что действующее вещество может обладать высокой вариабельностью, рекомендуется планировать полный повторный или частичный повторный дизайн исследования биоэквивалентности с приемом референтного препарата как ми-

нимум в двух периодах (для оценки внутрииндивидуального стандартного отклонения для C_{max}). Возможность расширения допустимого интервала необходимо заранее оговорить в протоколе исследования, а в случае подтверждения CV_{intra} для C_{max} референтного лекарственного препарата более 30%, возможно расширение границ признания биоэквивалентности для C_{max} .

Определение степени расширения границ рассчитывается по формуле $[U, L] = \exp[\pm k \times \sigma_{WR}]$, где U – верх-

няя граница интервала приемлемости, L – нижняя граница интервала приемлемости, k – константа, равная $0,760 (\ln(1,25)/0,294)$ и σ_{WR} – внутрииндивидуальное стандартное отклонение логарифмически преобразованных значений C_{max} лекарственного препарата сравнения. Отношение же геометрических средних все равно должно находиться в пределах 80,00–125,00%. Расширение границ признания биоэквивалентности возможно только до 69,84–143,19%.

ЛИТЕРАТУРА

- Shah VP, Yacobi A, Barr WH, Benet LZ, Breimer D, et al. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. *Pharm Res.* 1996; (13): 1590–4.
- Davit BM, Chen ML, Conner DP, Haidar SH, Kim S, Lee CH, et al. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Generic Drug Products by the US Food and Drug Administration. *The AAPS J.* 2012; 14(4): 915–24.
- Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *The AAPS J.* 2008; (10): 148–56.
- Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; (43): 485–498.
- Zhou D. and Qiu Y. Understanding Biopharmaceutics Properties for Pharmaceutical Product Development and Manufacturing I – Oral Absorption and the Biopharmaceutics Classification System. *J Validation Tech.* 2009; 15(4): 62–72.
- О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ.
- О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”». Федеральный закон от 13.07.2015 № 241-ФЗ.
- Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания, утв. Минздравсоцразвития РФ. Фармакокинетика и фармакодинамика 2005; 1(2): 14.
- 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.
- 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.
- Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>.
- Tothfalusi L, Endrenyi L, Arieta AG. Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence. *Clin Pharmacokinet.* 2009; (48): 725–43.
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (версия 2 от 20.02.2015 г.). Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txreg/deptexreg/konsultComitet/Documents>.
- Hyslop T, Hsuan F, and Holder DJ. A small sample confidence interval approach to assess individual bioequivalence. *Stat. Med.* 2000; (19): 2885–97.
- Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Evaluation of the Bioequivalence of Highly-Volatile Drugs and Drug Products. *Pharmaceutical Research* 2001; (18): 728–33.

ОБ АВТОРАХ:

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

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

Еременкова Татьяна Валентиновна. Эксперт 1-й категории управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Драницына Маргарита Александровна. Эксперт 2-й категории управления экспертизы лекарственных средств № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Горячев Дмитрий Владимирович. Начальник управления экспертизы лекарственных средств № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.

REFERENCES

- Shah VP, Yacobi A, Barr WH, Benet LZ, Breimer D, et al. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. *Pharm Res.* 1996; (13): 1590–4.
- Davit BM, Chen ML, Conner DP, Haidar SH, Kim S, Lee CH, et al. Implementation of a Reference-Scaled Average Bioequivalence Approach for Highly Variable Generic Drug Products by the US Food and Drug Administration. *The AAPS J.* 2012; 14(4): 915–24.
- Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *The AAPS J.* 2008; (10): 148–56.
- Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; (43): 485–498.
- Zhou D. and Qiu Y. Understanding Biopharmaceutics Properties for Pharmaceutical Product Development and Manufacturing I – Oral Absorption and the Biopharmaceutics Classification System. *J Validation Tech.* 2009; 15(4): 62–72.
- On Amendments to the Federal Law «On Circulation of Medicines». The Federal Law of 22.12.2014 № 429-FZ (in Russian).
- On Amendments to the Federal Law «On Circulation of Medicines» and the Federal Law «On Amendments to the Federal Law “On Circulation of Medicines”». The Federal Law of 13.07.2015 № 241-FZ (in Russian).
- Conducting of qualitative studies of bioequivalence of medicines. Guidelines, approved by Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. *Farmakokinetika i farmakodinamika* 2005; 1(2): 14 (in Russian).
- Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK. Harmonization of bioequivalence study of medicines: problems and possible solutions. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2003; 66(2): 60–64 (in Russian).
- 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.
- Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>.
- Tothfalusi L, Endrenyi L, Arieta AG. Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence. *Clin Pharmacokinet.* 2009; (48): 725–43.
- Rules of bioequivalence study of drugs of the Eurasian Economic Union (version 2, 20.02.2015). Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txreg/deptexreg/konsultComitet/Documents> (in Russian).
- Hyslop T, Hsuan F, and Holder DJ. A small sample confidence interval approach to assess individual bioequivalence. *Stat. Med.* 2000; (19): 2885–97.
- Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Evaluation of the Bioequivalence of Highly-Volatile Drugs and Drug Products. *Pharmaceutical Research* 2001; (18): 728–33.

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.

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

Eremenkova TV. 1st category expert of expertise office № 1 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Dranitsyna MA. 2nd category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

Goryachev DV. Head of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor 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.

Gavrishina EV. Chief expert of expertise office № 3 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

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

Гавришина Елена Валериевна. Главный эксперт управления экспертизы лекарственных средств № 3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Статья поступила 23.09.2015 г.

Принята к печати 08.10.2015 г.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2016 ГОДА



Оформить подписку на журнал
**«ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ
МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»**

можно в любом почтовом отделении России.

Индекс издания в каталоге Агентства
«Роспечать» «Газеты. Журналы»
на первое полугодие 2016 года – **25122**