

Экспертные подходы к оценке биоэквивалентности препаратов лозартана

Д. П. Ромодановский*, Д. В. Горячев

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

Резюме. Одной из перспективных групп антигипертензивных препаратов являются антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). Из них на рынке Российской Федерации наиболее широко представлены препараты лозартана — 24 наименования. Актуальным является изучение факторов, которые могут оказать влияние на результаты сравнения воспроизведенного и референтного препаратов лозартана. **Цель работы:** проведение ретроспективного анализа исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов лозартана для разработки подходов к экспертной оценке протоколов и отчетов исследований. **Материалы и методы:** в рамках ретроспективного анализа результатов 27 исследований биоэквивалентности лозартана проведен расчет фармакокинетических параметров C_{\max} , AUC_{0-t} , значений их внутрииндивидуальной вариабельности и взвешенной средней внутрииндивидуальной вариабельности. Расчеты выполнены для объединенной популяции — мужчин и женщин, а также отдельно для каждого пола. **Результаты:** полученные данные свидетельствуют о пограничной высокой вариабельности лозартана в исследованиях биоэквивалентности (для параметра C_{\max} в 50% исследований). Показано, что препараты лозартана у мужчин и женщин могут иметь различия в фармакокинетике C_{\max} и AUC_{0-t} . Ретроспективный анализ данных позволил сформулировать актуальные экспертные подходы к оценке протоколов и отчетов исследований биоэквивалентности препаратов лозартана. **Выводы:** оценивать биоэквивалентность лозартана следует в исследованиях с повторным дизайном в трех или четырех периодах, с двумя перекрестами, с двумя последовательностями приема препаратов. Необходимо определять фармакокинетические параметры исходного соединения и его активного метаболита; длительность определения аналитов должна быть не менее 36 ч; достаточный период отмывки составляет 7 сут; схема забора крови должна быть более частой в диапазоне времени около 1 ч после введения для лозартана и около 3–4 ч для метаболита. При определении размера выборки следует ориентироваться на взвешенную среднюю значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности C_{\max} лозартана (33%). Границы признания биоэквивалентности могут быть масштабированы для C_{\max} . **Ключевые слова:** биоэквивалентность; исследования биоэквивалентности; лозартан; высокая вариабельность; половые различия

Для цитирования: Ромодановский ДП, Горячев ДВ. Экспертные подходы к оценке биоэквивалентности препаратов лозартана. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020;10(1):51–62. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-51-62>

***Контактное лицо:** Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Expert Approaches to the Assessment of Losartan Drugs Bioequivalence

D. P. Romodanovsky*, D. V. Goryachev

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

Abstract. Angiotensin II receptor antagonists (ARAs) are one of the most promising classes of antihypertensive drugs. They are most widely represented on the Russian market by losartan drugs which total 24 items. Therefore, it is crucial to analyse the factors that may affect the results of comparison of generic and reference losartan drugs. **The aim of the study** was to perform a retrospective analysis of bioequivalence studies of generic losartan drugs in order to develop approaches to expert evaluation of research protocols and reports. **Materials and methods:** the retrospective analysis covered the results of 27 bioequivalence studies of losartan and included the calculation of the pharmacokinetic parameters C_{\max} and AUC_{0-t} , their intra-individual variability, and the weighted average of intra-individual variability. The calculations were made for the pooled population of men and women, as well as separately for each gender. **Results:** the data obtained indicate borderline high variability of losartan in bioequivalence studies (for C_{\max} in 50% of the studies). It was demonstrated that losartan drugs may have different pharmacokinetics in men and women in terms of C_{\max} and AUC_{0-t} . The retrospective analysis of the data made it possible to formulate relevant expert approaches to evaluation of protocols and reports of bioequivalence studies of losartan drugs. **Conclusions:** bioequivalence of losartan should be evaluated in three- or four-period, double crossover, two-sequence replicate design studies. The study has to determine the pharmacokinetic parameters of the starting compound and its active metabolite; the period of determination of analytes should be at least 36 hours; the washout period of 7 days is sufficient; blood sampling should be more frequent during the first hour after administration for losartan and during the first 3–4 hours for the metabolite. When determining the sample size, the weighted average of the coefficient of intra-individual variability of C_{\max} of losartan (33%) should be taken into account. The bioequivalence margins for C_{\max} can be scaled up.

Key words: bioequivalence; bioequivalence studies; losartan; high variability; gender differences

For citation: Romodanovsky DP, Goryachev DV. Expert approaches to the assessment of losartan drugs bioequivalence. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2020;10(1):51–62. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-51-62>

***Corresponding author:** Dmitry P. Romodanovsky; Romodanovsky@expmed.ru

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из важнейших медико-социальных проблем в Российской Федерации. Смертность взрослого трудоспособного населения от инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения составляет около 40% в структуре всех причин смертности [1]. Одним из главных факторов риска этих заболеваний является артериальная гипертензия. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) являются перспективной группой антигипертензивных препаратов. Частота назначений АРА II в России увеличилась в 15 раз по данным исследований ПИФАГОР II и ПИФАГОР III [2].

Увеличение частоты назначений АРА II коррелирует с увеличением количества разрабатываемых и регистрируемых воспроизведенных препаратов из группы АРА II. Так, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, в настоящее время в России среди воспроизведенных препаратов имеют статус действующих 24 препарата лозартана, 15 препаратов валсартана, 8 препаратов кандесартана, 8 препаратов телмисартана, 5 препаратов ирбесартана и 1 препарат олмесартана.

При этом за период с 2008 г. по настоящее время была проведена экспертиза исследований биоэквивалентности с целью регистрации 27 исследований лозартана, 18 — валсартана, 10 — кандесартана, 7 — телмисартана, 5 — ирбесартана, 2 — олмесартана.

Приведенные данные демонстрируют, что из группы АРА II чаще разрабатываются воспроизведенные препараты лозартана. При этом для лозартана характерен эффект первичного прохождения через печень, и лозартан метаболизируется с образованием активного карбоксильного метаболита EXP-3174, обладающего более выраженной антигипертензивной активностью (в 10–40 раз)¹. Согласно данным литературы, лекарственные средства с пресистемным метаболизмом часто демонстрируют высокую внутрииндивидуальную вариабельность в исследованиях биоэквивалентности, что осложняет их оценку [3, 4]. Высокая внутрииндивидуальная вариабельность определяется на основании остаточной вариабельности после дисперсионного анализа (Analysis of variance (ANOVA)), выраженной в среднеквадратичной ошибке (MSE) [5–7]. Высоковариабельными считаются препараты с MSE более 0,0862 (коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) более 30%):

$$CV_{intra} = \sqrt{\exp(MSE) - 1} \times 100. \quad (1)$$

Также оценка биоэквивалентности лозартана осложняется наличием активного метаболита. Данные факторы вносят существенный вклад в оценку биоэквивалентности, однако они не являются исчерпывающими. Различия в составе и технологии

производства воспроизведенных препаратов по отношению к референтному препарату могут оказать влияние на результаты исследования. Более того, могут иметь место половые различия фармакокинетики воспроизведенных препаратов в сравнении с референтным препаратом, например обусловленные содержанием какого-либо вспомогательного вещества в готовой лекарственной форме [8].

Таким образом, актуальным является изучение данных факторов для правильного планирования исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов лозартана и оценки их результатов.

Цель работы — проведение ретроспективного анализа результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов лозартана для разработки подходов к экспертной оценке протоколов и отчетов этих исследований.

Для достижения поставленной цели необходимо было выполнить расчет основных фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-t} и значений внутрииндивидуальной вариабельности для всех субъектов исследований, а также отдельно для субъектов мужского и женского пола; смоделировать оценку биоэквивалентности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин согласно границам 90% доверительных интервалов 80,00–125,00%; проанализировать данные о фармакокинетике референтного препарата для подготовки актуальных унифицированных подходов к экспертной оценке исследований биоэквивалентности лозартана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 27 исследований биоэквивалентности лозартана с простым перекрестным дизайном в двух периодах, двух последовательностях, при однократном приеме исследуемых препаратов.

Выполнен ретроспективный анализ фармакокинетики (рассчитаны параметры максимальной концентрации (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC_{0-t}) в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества). AUC_{0-t} рассчитывали методом трапеций. Значения C_{max} и AUC_{0-t} были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (ANOVA) с целью оценки значений среднеквадратичной ошибки (MSE) для C_{max} и AUC_{0-t} .

В рамках ретроспективного анализа также провели расчет основных фармакокинетических параметров C_{max} , AUC и CV_{intra} отдельно для субъектов мужского и женского пола. Выполнили оценку взаимосвязи «пол–готовая лекарственная форма» («Sex-by-formulation interaction») у мужчин и женщин на основании данных отношений геометрических

¹ Государственный реестр лекарственных средств, инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Козаар®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc288288-69d7-4399-9770-601d304f2d53&t=

средних воспроизведенных (T) и референтного (R) препаратов. Также были выполнены расчеты 90% доверительных интервалов для мужчин и женщин с учетом полученных значений CV_{intra} и отношения геометрических средних T/R для каждого пола.

Расчеты фармакокинетических параметров, MSE были проведены с использованием программ IBM SSPS Statistics 25 и Microsoft Office Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках научно-исследовательской работы по выявлению высоковариабельных лекарственных препаратов в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведен ретроспективный анализ результатов 27 исследований биоэквивалентности препаратов лозартана. Все исследования, вошедшие в анализ, были с простым перекрестным дизайном (2 периода, 2 последовательности) с однократным приемом натощак исследуемых препаратов лозартана.

В большинстве исследований изучались дозировки 50 или 100 мг (максимальные в линейке дозировок) в сравнении с препаратом Козаар®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств². Дополнительные дозировки, не изучаемые в исследовании биоэквивалентности, могут быть зарегистрированы без проведения дополнительных клинических исследований на основании результатов исследований *in vitro* в сравнении с «биосерией» исследуемого препарата (серией исследуемого препарата с подтвержденной биоэквивалентностью референтному препарату). Длительность забора крови в большинстве исследований составила 36 часов, что укладывается в 4 периода полувыведения ($t_{1/2}$) и для лозартана, и для его активного метаболита ($t_{1/2}$ — 2 и 6–9 ч соответственно). В 7 исследованиях определяли только исходное соединение, поэтому в этих случаях длительность забора крови была меньше 12–24 ч. Согласно данным фармакокинетики³ препарата Козаар®, время достижения максимальной концентрации лозартана и его метаболита составляет 1 и 3–4 ч соответственно. По правилам оценки биоэквивалентности лекарственных препаратов, следует спланировать схему отбора проб крови таким образом, чтобы обеспечить получение нескольких точек для каждого фрагмента кривой — не менее 3 для фазы возрастания концентраций, и не менее 5 для ее снижения. При этом в области предполагаемого времени достижения максимальной концентрации необходим частый отбор проб (не менее 3 точек)⁴. Таким образом,

следует планировать частый отбор крови в интервале 0,25–5 ч, например, по следующей схеме — 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5 ч, что нашло отражение на графиках отбора крови в большинстве рассмотренных исследований лозартана (табл. 1). Период «отмывки» в большинстве исследований составил 7 сут, что укладывается в $6t_{1/2}$ и для лозартана, и для его активного метаболита (табл. 2).

В 27 исследованиях в фармакокинетический анализ были включены данные от 802 субъектов, причем большую часть из них составили субъекты мужского пола — 78%. В 14 исследованиях, т.е. более чем в 50% случаев, не включались субъекты женского пола (табл. 3).

В 20 из 27 исследований в качестве аналитического метода использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией или тандемной масс-спектрометрией. Нижний предел количественного определения (НПКО) аналитической методики для лозартана варьировал от 1 до 50 нг/мл, но наиболее часто находился в диапазоне 1–5 нг/мл, что удовлетворяло правилу НПКО $\leq 5\%$ от C_{max} . Для активного метаболита этот диапазон был 2–10 нг/мл (табл. 2). Таким образом, следует разрабатывать аналитическую методику исходя из приведенных данных о НПКО лозартана и его метаболита.

В таблицах 4 и 5 приведены результаты ретроспективного анализа фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} лозартана и его активного метаболита с целью определения их остаточной внутрииндивидуальной вариабельности. Показано, что для параметра C_{max} в 50% исследований продемонстрирована высокая внутрииндивидуальная вариабельность исходного соединения — значения MSE составили более 0,0862. Для активного метаболита анализ выявил только один случай высокой вариабельности.

Оценка взвешенного среднего значения вариабельности параметра C_{max} 27 исследований для исходного соединения составила 32,7% (табл. 6).

Таким образом, можно судить, что лозартан относится к погранично высоковариабельным лекарственным средствам, т.е. демонстрирующим высокую вариабельность (CV_{intra} более 30%) в половине анализируемых исследований. Метаболит лозартана не демонстрировал высокую внутрииндивидуальную вариабельность.

В результате преобразования данных 13 из 27 исследований лозартана, в которых принимали участие субъекты обоего пола (162 мужского пола и 174 женского), были рассчитаны значения CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} отдельно для мужчин и женщин. Получены высокие значения внутрииндивидуальной

² https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc288288-69d7-4399-9770-601d304f2d53&t=

³ Государственный реестр лекарственных средств, инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Козаар®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc288288-69d7-4399-9770-601d304f2d53&t=

⁴ Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания (утверждены Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации 10.08.2004).

Таблица 1. Сведения о графике отбора образцов крови и изученных дозировках в исследованиях биоэквивалентности препаратов лозартана

Table 1. The blood sampling schedule and the dosages studied in the bioequivalence studies of losartan products

№ исследования Study No.	Дозировка, мг Dosage, mg	Временные точки, ч Time points, h
1	25	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 24
2	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24
3	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 48
4	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 30; 36
5	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48
6	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12
7	50	н/д
8	100	н/д
9	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 30; 36
10	50	0; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36
11	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36
12	50	н/д
13	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 8; 12; 15; 24; 30; 36
14	100	0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36
15	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24; 30; 36; 48
16	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24
17	12,5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24
18	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24
19	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 3,5; 4; 6; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36
20	100	0; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24
21	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24
22	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 36
23	150	0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36
24	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36
25	100	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 24
26	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 36
27	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 24; 36

Примечание. н/д — нет данных (представлены краткие результаты исследования без соответствующей информации).
Note. н/д—no data available (there are only brief results of the study with no relevant information).

Таблица 2. Сведения об аналитическом методе, использованном в исследованиях биоэквивалентности препаратов лозартана

Table 2. Information on the analytical procedures used in the bioequivalence studies of losartan products

№ исследования Study No.	Период отмывки, сут Washout period, day	Аналитический метод Analytical procedure	НПКО, нг/мл LLOQ, ng/mL	
			лозартан losartan	метаболит EXP-3174 EXP3174 metabolite
1	7	ВЭЖХ УФ HPLC UV	25	—
2	7	ВЭЖХ УФ HPLC UV	25	—
3	7	ВЭЖХ УФ HPLC UV	10	10

№ исследования Study No.	Период отмывки, сут Washout period, day	Аналитический метод Analytical procedure	НПКО, нг/мл LLOQ, ng/mL	
			лозартан losartan	метаболит EXP-3174 EXP3174 metabolite
4	7	ВЭЖХ МС/МС HPLC MS/MS	2	2
5	7	ВЭЖХ УФ HPLC UV	2	2
6	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	5	—
7	7	ВЭЖХ ФЛУ HPLC FLU	5	5
8	7	ВЭЖХ ФЛУ HPLC FLU	5	5
9	7	ВЭЖХ МС/МС HPLC MS/MS	5	5
10	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	10	10
11	7	ВЭЖХ МС/МС HPLC MS/MS	2	2
12	8	ВЭЖХ МС HPLC MS	н/д	н/д
13	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	1,2	1,2
14	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	5	5
15	14	н/д	н/д	н/д
16	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	25	—
17	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	5	—
18	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	50	50
19	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	15	1
20	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	1	10
21	7	ВЭЖХ МС/МС HPLC MS/MS	1	10
22	14	ВЭЖХ МС HPLC MS	5	15
23	7	ВЭЖХ МС/МС HPLC MS/MS	2	—
24	7	ВЭЖХ МС/МС HPLC MS/MS	5	—
25	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	3,5	6
26	14	ВЭЖХ МС/МС HPLC MS/MS	4,7	5
27	7	ВЭЖХ МС HPLC MS	10	10

Примечание. НПКО — нижний предел количественного определения; ВЭЖХ УФ — высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовой детекцией; ВЭЖХ МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрической детекцией; ВЭЖХ МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрической детекцией; ВЭЖХ ФЛУ — высокоэффективная жидкостная хроматография с флуориметрической детекцией; н/д — нет данных (представлены краткие результаты исследования без соответствующей информации); «—» активный метаболит лозартана в исследовании не определялся.

Note. LLOQ—lower limit of quantitation; HPLC UV—high performance liquid chromatography with ultraviolet detection; HPLC MS—high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection; HPLC MS/MS—high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection; HPLC FLU—high performance liquid chromatography with fluorimetric detection; н/д—no data available (there are only brief results of the study with no relevant information); — the study did not determine the active metabolite of losartan.

Таблица 3. Сравнительные данные по размеру выборки и полу субъектов в исследованиях биоэквивалентности препаратов лозартана

Table 3. Comparative data on the sample size and the gender of the subjects in the bioequivalence studies of losartan products

№ исследования Study No.	Количество добровольцев Number of volunteers	Мужчины Men	Женщины Women
1	24	24	—
2	24	24	—
3	40	40	—
4	18	18	—
5	18	7	11
6	24	12	12
7	26	26	—
8	44	44	—
9	72	36	36
10	30	30	—
11	18	18	—
12	56	56	—
13	36	36	—
14	24	24	—
15	48	48	—
16	24	24	—
17	18	6	12
18	24	13	11
19	24	15	9
20	18	5	13
21	24	13	11
22	24	9	15
23	54	54	—
24	18	10	8
25	24	12	12
26	24	15	9
27	24	9	15
Сумма	802	628	174

Примечание. «—» субъекты женского пола не участвовали в исследовании.
Note. — female subjects did not participate in the study.

вариабельности C_{\max} по исходному соединению в 6 исследованиях (46% исследований) (табл. 7). Для активного метаболита вариабельность была менее 30% (табл. 8). Высокие значения вариабельности у мужчин встречались чаще, чем у женщин (6 и 3 исследования соответственно).

Отмечены различия внутрииндивидуальной вариабельности исходного соединения у мужчин (М) и женщин (Ж):

- по параметру C_{\max} более высокие значения наблюдались у мужчин (в 9 исследованиях отношение Ж/М было < 1) (табл. 7);

- по параметру AUC_{0-1} , наоборот, более высокие значения наблюдались у женщин (в 8 исследованиях отношение Ж/М было > 1) (табл. 7).

В отношении метаболита более высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности и C_{\max} и AUC_{0-1} наблюдались у мужчин (соответственно, в 6 и 7 из 10 исследований отношение Ж/М было < 1) (табл. 8).

Для оценки взаимосвязи «пол—готовая лекарственная форма» рассчитали отношения средних значений фармакокинетических параметров воспроизведенных и референтных препаратов (T/R для AUC_{0-1} и C_{\max}) у мужчин и женщин. В качестве критерия выявления данной взаимосвязи использовали общепринятое значение клинически значимых различий — 20%. То есть в случае выявления разницы между T/R_M и T/R_J для AUC_{0-1} и C_{\max} , согласно неравенству:

$$|T/R_M - T/R_J| \geq 0,2, \quad (2)$$

Таблица 4. Внутрииндивидуальная вариабельность лозартана

Table 4. Intra-individual variability of losartan

№ исследования Study No.	$MSE AUC_{0-t}$	$MSE C_{max}$
1	0,004	0,005
2	0,004	0,005
3	0,033	0,195
4	0,009	0,107
5	0,008	0,010
6	0,072	0,206
7	0,069	0,133
8	0,017	0,092
9	0,025	0,150
10	0,020	0,076
11	0,008	0,107
12	0,040	0,118
13	0,028	0,158
14	0,016	0,052
15	0,017	0,151
16	0,003	0,005
17	0,011	0,037
18	0,041	0,053
19	0,007	0,005
20	0,007	0,007
21	0,005	0,052
22	0,051	0,077
23	0,016	0,161
24	0,033	0,146
25	0,012	0,050
26	0,033	0,123
27	0,035	0,063

Примечание. MSE — среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} — максимальная концентрация в крови; жирным шрифтом выделены значения, демонстрирующие высокую вариабельность (более 0,0862).
Note. MSE is the mean squared error; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; C_{max} is the maximum concentration of the drug in the blood; values showing high variability (more than 0.0862) are highlighted in bold.

можно судить о том, что выявлены различия между сравниваемыми препаратами, обусловленные полом и готовой лекарственной формой сравниваемых препаратов (включая состав вспомогательных веществ и технологию производства).

Используя данный критерий, обнаружили два случая для AUC_{0-t} в отношении исходного соединения и по одному случаю для AUC_{0-t} и для C_{max} в отношении метаболита (табл. 9 и 10).

Таблица 5. Внутрииндивидуальная вариабельность активного метаболита лозартана

Table 5. Intra-individual variability of the active metabolite of losartan

№ исследования* Study No. *	$MSE AUC_{0-t}$	$MSE C_{max}$
3	0,020	0,021
4	0,037	0,103
5	0,009	0,013
7	0,037	0,044
8	0,008	0,022
9	0,008	0,027
10	0,021	0,014
11	0,008	0,027
13	0,030	0,043
14	0,012	0,015
15	0,006	0,018
18	0,025	0,059
19	0,032	0,008
20	0,003	0,030
21	0,005	0,029
22	0,045	0,071
25	0,010	0,025
26	0,028	0,045
27	0,028	0,033

Примечание. MSE — среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} — максимальная концентрация в крови; жирным шрифтом выделено значение, демонстрирующее высокую вариабельность (более 0,0862).
* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых определяли активный метаболит лозартана.

Note. MSE is the mean squared error; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; C_{max} is the maximum concentration of the active metabolite in the blood; values showing high variability (more than 0.0862) are highlighted in bold.

* The table provides data only for those studies which determined the active metabolite of losartan.

Таким образом, можно судить, что в проанализированных исследованиях лозартана не выявлено клинически значимых различий между сравниваемыми препаратами, обусловленных полом и готовой лекарственной формой сравниваемых препаратов (включая состав вспомогательных веществ и технологию производства) по исходному соединению и метаболиту.

В соответствии с этим выявленные различия внутрииндивидуальной вариабельности между субъектами мужского и женского пола (табл. 7 и 8) не связаны с готовой лекарственной формой воспроизведенных препаратов.

В таблице 11 представлены смоделированные 90% доверительные интервалы для 13 исследований воспроизведенных препаратов лозартана при допущении,

Таблица 6. Оценка взвешенного среднего значения внутрииндивидуальной вариабельности лозартана

Table 6. Estimation of the weighted average of intra-individual variability of losartan

№ исследования Study No.	$CV_{intra} AUC_{0-t}, \%$	$CV_{intra} C_{max}, \%$	Количество субъектов Number of subjects
1	6,63	7,39	24
2	6,46	7,28	24
3	18,39	46,41	40
4	9,29	33,67	18
5	8,8	10,16	18
6	27,38	47,87	24
7	26,65	37,67	26
8	13,18	31,07	44
9	16	40,28	72
10	14,25	28,11	30
11	9,09	33,67	18
12	20,19	35,37	56
13	16,85	41,42	36
14	12,62	23,07	24
15	13,14	40,44	48
16	5,46	7,02	24
17	10,38	19,51	18
18	20,56	23,38	24
19	8,41	6,84	24
20	8,46	8,59	18
21	7,2	23,03	24
22	22,84	28,26	24
23	12,87	41,8	54
24	18,2	39,65	18
25	11,15	22,71	24
26	18,34	36,22	24
27	18,84	25,43	24
$CV_{pooled}, \%$	15,68	32,74	

Примечание. AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} — максимальная концентрация в крови; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (рассчитан согласно уравнению (1)); CV_{pooled} — оценка взвешенного среднего значения CV_{intra} .

Note. AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; C_{max} is the maximum concentration of the drug in the blood; CV_{intra} is the coefficient of intra-individual variability (calculated according to equation (1)); CV_{pooled} is an estimate of the weighted average of CV_{intra} .

что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как следует из данных таблицы, в результате проведенных расчетов в 6 из 13 случаев получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00–125,00%. При этом в 4 из этих 6 исследований была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность как при анализе на общей популяции, так и при анализе данных отдельно субъектов мужского и женского пола.

В связи с этим можно предположить, что имеются половые различия в фармакокинетике исходного соединения лозартана, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности, так

как согласно требованиям к оценке биоэквивалентности следует анализировать исходное соединение.

Проведенный ретроспективный анализ результатов исследований лозартана позволил оценить внутрииндивидуальную вариабельность лозартана и его активного метаболита, а также оценить наличие различий у мужчин и женщин в отношении внутрииндивидуальной вариабельности. Полученные данные свидетельствуют о пограничной высокой вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} исходного соединения в исследованиях биоэквивалентности. В половине исследований выявлены высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} для исходного соединения. Фармакокинетика лозартана у мужчин

Таблица 7. Внутрииндивидуальная вариабельность лозартана у мужчин и женщин

Table 7. Intra-individual variability of losartan in men and women

№ исследования* Study No.*	М M		Ж W		Ж/М W/M	Ж/М W/M
	$C_{max}, \%$	$AUC_{0-t}, \%$	$C_{max}, \%$	$AUC_{0-t}, \%$	C_{max}	AUC_{0-t}
5	10,67	6,66	9,94	9,21	0,93	1,38
6	59,04	29,97	41,22	29,94	0,70	1,00
9	47,53	14,99	32,47	17,36	0,68	1,16
17	15,94	6,14	20,61	10,98	1,29	1,79
18	27,20	25,40	18,60	14,60	0,68	0,57
19	8,21	7,65	4,36	10,00	0,53	1,31
20	4,81	10,44	8,80	7,80	1,83	0,75
21	20,83	7,65	23,73	7,10	1,14	0,93
22	30,84	22,61	26,81	23,19	0,87	1,03
24	49,71	14,40	24,96	18,53	0,50	1,29
25	23,75	13,43	21,68	9,23	0,91	0,69
26	32,27	16,78	38,03	22,21	1,18	1,32
27	30,94	23,23	18,44	14,24	0,60	0,61

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М — мужчины; Ж — женщины. Жирным шрифтом выделены значения, превышающие 30% (высокая вариабельность).

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола.

Note. C_{max} is the maximum concentration of the drug in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women. Values showing high variability (more than 30%) are highlighted in bold.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled.

Таблица 8. Внутрииндивидуальная вариабельность метаболита лозартана у мужчин и женщин

Table 8. Intra-individual variability of the active metabolite of losartan in men and women

№ исследования* Study No.*	М M		Ж W		Ж/М W/M	Ж/М W/M
	$C_{max}, \%$	$AUC_{0-t}, \%$	$C_{max}, \%$	$AUC_{0-t}, \%$	C_{max}	AUC_{0-t}
5	11,21	11,25	11,85	9,17	1,06	0,82
9	19,24	8,58	12,84	9,79	0,67	1,14
18	27,96	17,70	22,82	15,56	0,82	0,88
19	10,78	19,26	4,90	16,31	0,45	0,85
20	23,52	8,48	12,28	4,25	0,52	0,50
21	18,43	7,86	15,96	5,80	0,87	0,74
22	26,58	14,33	26,98	22,92	1,02	1,60
25	17,35	8,65	14,90	11,30	0,86	1,31
26	19,57	17,37	23,71	12,88	1,21	0,74
27	18,10	23,04	18,29	10,95	1,01	0,48

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М — мужчины; Ж — женщины.

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола и изучался метаболизм лозартана.

Note. C_{max} is the maximum concentration of the active metabolite in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled and which studied the metabolism of losartan.

Таблица 9. Данные об отношении геометрических средних лозартана у мужчин и женщин

Table 9. Ratios of geometric means of losartan in men and women

№ исследования* Study No.*	М M		Ж W		$\frac{T/R_M - T/R_W}{T/R_M - T/R_W}$	
	$T/R C_{\max}$	$T/R AUC_{0-t}$	$T/R C_{\max}$	$T/R AUC_{0-t}$	C_{\max}	AUC_{0-t}
5	0,99	0,98	0,93	0,97	0,06	0,01
6	0,93	0,98	0,90	1,03	0,03	-0,05
9	0,83	0,93	0,88	0,97	-0,05	-0,04
17	0,95	0,90	1,11	1,02	-0,16	-0,12
18	1,02	1,01	0,98	0,97	0,04	0,05
19	1,01	0,98	1,02	0,95	-0,01	0,03
20	1,06	1,06	1,01	0,97	0,05	0,09
21	0,88	0,97	0,94	0,96	-0,06	0,01
22	1,00	1,07	1,06	0,97	-0,06	0,10
24	0,86	0,96	1,17	1,12	-0,31	-0,16
25	0,94	1,02	1,11	0,97	-0,17	0,05
26	0,87	1,05	1,24	1,10	-0,36	-0,04
27	1,00	1,00	1,06	0,91	-0,06	0,09

Примечание. C_{\max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М — мужчины; Ж — женщины; T/R — отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (T) и референтного препарата (R). Жирным шрифтом выделены значения, превышающие пороговое значение $\pm 0,2$.

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола.

Note. C_{\max} is the maximum concentration of the drug in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women; T/R —ratio of the mean pharmacokinetic parameters of the test (T) and reference drugs (R). Values greater than the threshold of ± 0.2 are highlighted in bold.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled.

Таблица 10. Данные об отношении геометрических средних метаболита лозартана у мужчин и женщин

Table 10. Ratios of geometric means of losartan metabolite in men and women

№ исследования* Study No.*	М M		Ж W		$\frac{T/R_M - T/R_W}{T/R_M - T/R_W}$	
	$T/R C_{\max}$	$T/R AUC_{0-t}$	$T/R C_{\max}$	$T/R AUC_{0-t}$	C_{\max}	AUC_{0-t}
5	1,031	0,964	0,998	1,006	0,03	-0,04
9	0,918	0,948	1,034	1,014	-0,12	-0,07
18	1,072	0,811	0,962	0,959	0,11	-0,15
19	1,036	1,033	1,041	1,115	-0,01	-0,08
20	1,322	0,993	1,019	0,923	0,30	0,07
21	0,991	1,004	1,001	0,974	-0,01	0,03
22	1,213	1,204	0,954	0,947	0,26	0,26
25	0,894	1,035	0,960	0,964	-0,07	0,07
26	0,922	1,013	1,074	1,062	-0,15	-0,05
27	0,938	1,051	1,074	0,984	-0,14	0,07

Примечание. C_{\max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М — мужчины; Ж — женщины; T/R — отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (T) и референтного препарата (R). Жирным шрифтом выделены значения, превышающие пороговое значение $\pm 0,2$.

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола и изучался метаболизм лозартана.

Note. C_{\max} is the maximum concentration of the active metabolite in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women; T/R —ratio of the mean pharmacokinetic parameters of the test (T) and reference drugs (R). Values greater than the threshold of ± 0.2 are highlighted in bold.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled and which studied the metabolism of losartan.

Таблица 11. 90% доверительные интервалы параметров C_{\max} и AUC_{0-t} лозартана у мужчин и женщин

Table 11. 90% confidence intervals for C_{\max} and AUC_{0-t} of losartan in men and women

№ исследования* Study No.*	C_{\max} М		AUC_{0-t} М		C_{\max} Ж		AUC_{0-t} Ж	
	C_{\max} M	C_{\max} M	AUC_{0-t} M	AUC_{0-t} M	C_{\max} W	C_{\max} W	AUC_{0-t} W	AUC_{0-t} W
	L	U	L	U	L	U	L	U
5	93,45	105,78	94,07	101,65	87,76	98,49	91,86	102,23
6	71,30	122,61	85,07	113,78	74,08	109,71	89,51	119,67
9	72,93	93,84	89,45	97,21	80,14	95,64	92,36	101,69
17	86,95	104,56	86,57	92,98	98,80	125,28	95,33	108,28
18	89,69	116,89	89,66	114,88	89,41	107,34	89,83	103,75
19	97,38	105,63	94,71	102,16	99,87	104,28	90,57	99,99
20	102,72	108,63	99,83	112,68	95,80	106,11	92,94	101,76
21	79,18	97,13	93,32	100,66	83,60	105,44	92,90	99,67
22	86,29	116,34	96,09	119,90	93,22	121,05	86,94	109,09
24	65,43	113,07	88,27	104,29	101,04	134,52	100,78	124,81
25	83,84	105,76	95,52	109,06	100,08	123,77	92,44	101,28
26	74,78	102,16	97,12	114,56	102,96	148,22	98,44	122,36
27	86,35	116,54	89,51	112,36	96,67	115,89	85,14	97,98

Примечание. C_{\max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; М — мужчины; Ж — женщины; L — нижняя граница 90% доверительного интервала; U — верхняя граница 90% доверительного интервала. Жирным шрифтом выделены значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00–125,00%.

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола.

Note. C_{\max} is the maximum concentration of the drug in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women; L is the lower limit of the 90% confidence interval; U is the upper limit of the 90% confidence interval. Values that do not fall within the range of 80.00–125.00% are highlighted in bold.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled.

и женщин имеет различия, которые могут повлиять на оценку биоэквивалентности. При использовании повторного дизайна исследования следует воспользоваться методом масштабирования границ признания биоэквивалентности для параметра C_{\max} согласно правилам, описанным в Национальном стандарте ГОСТ Р 57679–2017 «Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов»⁵ и Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза⁶. Согласно описанному методу, возможно масштабирование границ биоэквивалентности для C_{\max} до 69,84–143,19% на основании данных внутрииндивидуальной вариабельности референтного препарата. Границы признания биоэквивалентности для параметра AUC_{0-t} и значения точечной оценки (отношений геометрических средних) для обоих параметров C_{\max} и AUC_{0-t} должны быть в пределах 80,00–125,00%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При планировании и оценке биоэквивалентности препаратов лозартана следует использовать следующие подходы.

⁵ ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. М.: Стандартинформ; 2017.

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026107>

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности лозартана рекомендуется использовать препарат Козаар®.

2. Рекомендуемое количество субъектов для исследования биоэквивалентности лозартана в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20% должно быть не менее 46 при $CV_{\text{intra}} \approx 33\%$. Для уменьшения необходимого количества субъектов следует использовать репликативный дизайн исследований и масштабирование границ биоэквивалентности. Например, в исследование с полным повторным дизайном достаточно будет включения 18 субъектов (предполагаемая точечная оценка 0,95, ошибка I рода 5%, ошибка II рода 20%, $CV_{\text{intra}} \approx 33\%$). В исследования следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении, так как для лозартана показаны половые различия в фармакокинетике исходного соединения, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

3. С учетом $t_{1/2}$ лозартана и его активного метаболита длительность забора образцов крови должна быть не менее 36 ч, рекомендованный период «отмывки» — 7 суток.

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 36 ч и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{\max} лозартана и его активного метаболита (1 и 3–4 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0, 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 30; 36 ч.

5. Определять в плазме крови необходимо и лозартан, и его метаболит EXP-3174. Рекомендуется использовать аналитический метод на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например 1–5 нг/мл для исходного соединения и 2–10 нг/мл для активного метаболита.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке) при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата. Стоит отметить, что для препаратов лозартана наблюдается неполное растворение в средах с низкими значениями pH.

7. Оценка биоэквивалентности проводится по исходному соединению. В исследовании со стан-

дартным дизайном необходимо, чтобы 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{\max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00–125,00%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметра C_{\max} .

Вклад авторов. Д. П. Ромодановский — идея, планирование исследования, сбор, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста, редактирование текста. Д. В. Горячев — концепция и дизайн, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. Dmitry P. Romodanovsky—idea, planning of the study, collection, analysis and interpretation of study findings, writing and editing of the text. Dmitry V. Goryachev—concept and design of the study, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 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. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific 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. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Потешкина НГ, Селиванова ГБ, Жалсараев ТЖ. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии: перспективы клинического применения. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(2):117–24. [Poteshkina NG, Selivanova GV, Zhalsaraev TZ. Angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension: perspectives for clinical use. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(2):117–24 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-2-117-124>
2. Кузнецова МВ. Современный подход к антигипертензивной терапии. *Медицинский совет*. 2015;(12):24–7. [Kuznetsova MV. Modern approach to antihypertensive therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(12):24–7 (In Russ.)]
3. Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, Patel DT, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *AAPS J*. 2008;10(1):148–56. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9015-x>
4. Lohar V, Patel H, Rathore AS, Singhal S, Sharma AK, Sharma P. Bioequivalence and highly variable drugs: an overview. *Int J Curr Res*. 2012;4(8):124–46.
5. 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. *AAPS J*. 2012;14(4):915–24. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9406-x>
6. Tothfalusi L, Endrenyi L, Arieta AG. Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):725–43. <https://doi.org/10.2165/11318040-000000000-00000>
7. Ромодановский ДП, Горячев ДВ, Соловьева АП, Еременко НН. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):92–8. [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Solovieva AP, Eremenko NN. Principles of statistical evaluation of bioequivalence studies in the context of current regulatory requirements and legal acts. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):92–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98>
8. Ibarra M, Vázquez M, Fagiolino P. Sex effect on average bioequivalence. *Clin Ther*. 2017;39(1):23–33. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.024>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ромодановский Дмитрий Павлович, канд. мед. наук. Dmitry P. Romodanovsky, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2980-4518>
Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Статья поступила 10.06.2019
После доработки 30.08.2019
Принята к печати 20.01.2020

Article was received 10 June 2019
Revised 30 August 2019
Accepted for publication 20 January 2020