

Современные подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов локального действия в желудочно-кишечном тракте

Е. В. Горбунова, Д. В. Горячев, Т. Е. Горская*, А. Н. Богданов

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

Резюме. Развитие знаний об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, действующих локально, увеличение количества разрабатываемых и воспроизведенных препаратов стало основанием для разработки новых научных подходов к выбору методик организации и проведения исследований терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, действующих локально в желудочно-кишечном тракте (ЛЖК-препараты). На сегодняшний день обновлены многие международные рекомендации по планированию и проведению исследований биоэквивалентности (БЭ) ЛЖК-препаратов, в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) подобные рекомендации отсутствуют. Таким образом, создание единых методологических подходов к планированию клинических исследований подобных препаратов, проводимых на территории ЕАЭС, является актуальным. Цель работы — анализ зарубежных подходов к планированию, проведению и экспертной оценке исследований терапевтической эквивалентности ЛЖК-препаратов. Проведен анализ руководств Европейского агентства по лекарственным средствам и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США по планированию, проведению и оценке исследований биоэквивалентности ЛЖК-препаратов. Сделан вывод о вытеснении клинических исследований при выборе метода исследования БЭ экспериментальными подходами, обеспечивающими чувствительную и точную оценку различий тестируемого ЛЖК-препарата и референтного препарата *in vitro* с применением индивидуального подхода с учетом механизма действия, лекарственной формы и места действия. Приведены примеры процедур исследований препаратов, имеющих сложный биофармацевтический профиль и демонстрирующих сложности при проведении исследований их биоэквивалентности, большое внимание уделено исследованиям препаратов месалазина. Результаты проведенного анализа могут служить основой создания единого методологического подхода к организации и проведению исследований терапевтической эквивалентности ЛЖК-препаратов в Российской Федерации и ЕАЭС.

Ключевые слова: клиническое исследование; регистрация лекарственных средств; локально действующие лекарственные препараты в желудочно-кишечном тракте; месалазин; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; референтный препарат; *in vitro*; тест кинетики растворения

Для цитирования: Горбунова ЕВ, Горячев ДВ, Горская ТЕ, Богданов АН. Современные подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов локального действия в желудочно-кишечном тракте. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):228–238. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-228-238>

* Контактное лицо: Горская Татьяна Евгеньевна; gorskayate@expmed.ru

Current Approaches to Demonstration of Therapeutic Equivalence of Locally-Acting Gastrointestinal Drugs

E. V. Gorbunova, D. V. Goryachev, T. E. Gorskaya*, A. N. Bogdanov

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

Abstract. Evolution of knowledge about pharmacokinetics and pharmacodynamics of locally acting products, and an increase in the number of generics and medicines under development have laid the ground for the development of new scientific approaches to planning and conducting of therapeutic equivalence studies of medicinal products acting locally in the gastrointestinal (GI) tract. To date, many international guidelines on planning and conducting of bioequivalence (BE) studies of locally acting GI products have been updated, however, there are still no such guidelines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU). Therefore, elaboration of common methodological approaches to the planning of clinical studies of these products is of particular relevance for the EAEU. The aim of the study was to analyse foreign approaches to planning, conducting, and evaluation of therapeutic equivalence studies of locally acting GI products. The paper analyses the guidelines of the European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration on the planning, conduct, and evaluation of BE studies of locally acting GI products. The analysis demonstrated that BE clinical trials are giving way to *in vitro* studies providing a sensitive and accurate assessment of the differences between a locally acting GI product and the reference product, based on careful consideration of the medicine's mechanism of action, dosage form, and site of action. The paper gives examples of test methods applied to medicinal products with a complex biopharmaceutical profile whose bioequivalence assessment is challenging, with a special focus on mesalazine products. The results of the analysis may be used for elaboration of a harmonised methodological approach to planning and conducting therapeutic equivalence studies of locally acting GI products in the Russian Federation and EAEU.

Key words: clinical study; medicinal product authorisation; locally acting gastrointestinal products; mesalazine; bioequivalence; therapeutic equivalence; reference product; *in vitro*; dissolution kinetics test

For citation: Gorbunova EV, Goryachev DV, Gorskaya TE, Bogdanov AN. Current approaches to demonstration of therapeutic equivalence of locally-acting gastrointestinal drugs. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):228–238. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-228-238>

* **Corresponding author:** Tatiana E. Gorskaya; gorskayate@expmed.ru

В связи с ростом производства и потребления воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) становятся все более актуальными вопросы исследования биоэквивалентности (БЭ) ЛП. В 2020 г. объем российского рынка воспроизведенных препаратов вырос на 17% по сравнению с предыдущим годом и составил 487,4 млрд руб. Годом ранее продажи воспроизведенных препаратов выросли на 11% — с 376,3 до 416,7 млрд руб. Эта тенденция сохраняется¹.

Согласно существующим требованиям:

— воспроизведенный ЛП имеет эквивалентный референтному ЛП качественный состав и количественный состав действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме (ЛФ), биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которых соответствует референтному ЛП, подтверждена соответствующими исследованиями²;

— цель проведения исследований биоэквивалентности — доказать эквивалентность воспроизведенного (гибридного) ЛП референтному ЛП по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного ЛП, на воспроизведенный (гибридный) ЛП³.

Таким образом, сравнение референтного и воспроизведенного препарата с помощью исследования БЭ считается достаточным для доказательства терапевтической эквивалентности и не требует проведения длительных и дорогостоящих клинических исследований [1], в отличие от оригинальных препаратов. Только в ряде случаев проводят клинические исследования для доказательства терапевтической эквивалентности [2].

Нормативное регулирование исследований биоэквивалентности ЛП, оказывающих системное действие, хорошо развито, преимущественным методом исследования БЭ таких препаратов являются фармакокинетические (ФК) исследования⁴. Однако при исследовании БЭ локально действующих ЛП возникают проблемы, связанные с принципом их действия, в частности с практически полным отсутствием системного действия. Хотя для изучения исследования БЭ локально действующих в желудочно-кишечном тракте препаратов (ЛЖК-препараты) в большинстве случаев не нужно проводить клинические исследования, остаются вопросы, требующие

обсуждения. Главной проблемой является определение концентрации действующего вещества (ДВ), поскольку измерение концентрации ДВ в месте действия такого препарата при традиционных методах исследования БЭ является сложным процессом либо практически неосуществимо [3–5].

Как правило, ЛЖК-препараты предназначены для доставки ДВ в просвет кишечника с максимальным исключением его системного действия [3]. Решающее значение имеет ЛФ препаратов, поскольку кинетика процесса растворения является основным определяющим фактором скорости и степени доставки ДВ к месту действия [5]. Даже если фармакокинетические характеристики препарата, обладающего системным действием, могут быть измерены доступными методами, анализ концентрации ЛП в системном кровотоке может оказаться нерелевантен для доказательства БЭ, поскольку не всегда присутствует корреляция концентрации ДВ в плазме крови с его концентрацией или даже наличием непосредственно в месте действия. Эти аспекты имеют решающее значение для определения того, являются ли ФК-конечные точки релевантными для целей доказательства БЭ и можно ли считать методы, применяемые для исследования системно абсорбируемых ЛП, пригодными также и для препаратов местного действия [3, 6, 7].

До настоящего времени остается много открытых вопросов в отношении исследования БЭ ЛЖК-препаратов, в частности отсутствуют единые рекомендации по регулированию таких исследований.

Цель работы — анализ зарубежных подходов к планированию, проведению и экспертной оценке результатов исследований терапевтической эквивалентности локально действующих в желудочно-кишечном тракте лекарственных препаратов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

В зависимости от места действия препарата используют различные лекарственные формы и пути введения ЛЖК-препаратов. Наиболее часто для введения ЛЖК-препаратов применяется пероральный путь введения, так как он является неинвазивным, легко доступным для пациента из-за простоты реализации и удобства введения препарата [8, 9]. Широкое развитие в настоящее время

¹ Калиновская Е. На позицию действует вещество. *Фармацевтический вестник*. 2021;(16). <https://pharmvestnik.ru/articles/Na-poziciu-deistvuet-veshestvo.html>

² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

³ Решение совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении правил проведения исследований БЭ лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

⁴ CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**. Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA; 2010.

получила таргетная доставка ЛЖК-препаратов непосредственно в тонкую или в толстую кишку в виде pH-чувствительных биодegradирующих с пролонгированным высвобождением систем, а также систем, содержащих наночастицы [10]. В прямую кишку могут вводиться ЛЖК-препараты в различных ЛФ: суппозитории, гели, пены, клизмы и др.

Оценка БЭ ЛЖК-препаратов стандартными методами в клинических исследованиях с использованием клинических или фармакодинамических (ФД) конечных точек затруднена, поэтому в последние годы идет поиск альтернативных высокочувствительных (в том числе *in vitro* и *in vivo*) методов проведения исследований. Некоторые из этих методов позволяют напрямую или косвенно сравнить локальные концентрации ДВ в области действия препаратов⁵.

Результаты ФК-исследований локально действующих препаратов могут не коррелировать с терапевтической эффективностью. Если препарат действует локально и абсорбируется в системный кровоток, то в ФК-исследованиях учитывают такой фактор, как ЛФ препарата, и устанавливают зависимость «доза–эффект». Необходимо определить способность ДВ препарата достичь плазмы крови вне зависимости от места локального действия препарата. Всасывание ЛЖК-препаратов происходит по мере попадания препарата в каждый последующий отдел ЖКТ (от полости рта до прямой кишки). Так, ЛП, абсорбированный в тонкой кишке, появится в плазме крови раньше, чем ЛП, абсорбированный в толстой кишке⁶.

В целом можно представить следующие варианты действия ЛЖК-препаратов⁷: отсутствие или минимальное системное действие; наличие системного действия с измеримыми ФК-профилями ЛЖК-препарата (область всасывания препарата в кишечнике может перекрываться или не перекрываться с местом действия в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)).

Еще одной проблемой при исследовании БЭ ЛЖК-препаратов являются сложности определения концентрации препарата в месте действия, поскольку системное действие препарата может не коррелировать напрямую с его локальной концентрацией в ЖКТ. Некоторые ЛЖК-препараты (например, месалазин), проникая через слизистую оболочку кишечника, способны попасть в системный кровоток,

в то время как другие ЛП (например, ванкомицин гидрохлорид) проникают через слизистую в меньшей степени и характеризуются низкой системной биодоступностью [3]. Таким образом, при выборе методов исследования БЭ следует комплексно учитывать механизмы доставки и высвобождения, системную абсорбцию и физико-химические свойства ДВ.

Подтверждение БЭ ЛЖК-препаратов проводят с использованием методов и моделей *in vivo*, корректно отражающих высвобождение и локальную доступность компонентов препарата в области действия. Более того, высвобождение и доступность ДВ в месте действия препаратов — основные факторы, определяющие сходные клинические ответы ЛЖК-препаратов с одинаковым ДВ. В связи с этим, если исследования *in vitro* или ФК-исследования отражают *in vitro* высвобождение и локальную биодоступность в месте действия ЛП, клинические исследования воспроизведенного препарата можно не проводить⁸.

ЭВОЛЮЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К ВЫБОРУ МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

В последние 20 лет рекомендации по исследованию БЭ многократно пересматривались, при этом произошли постепенные изменения в подходах к исследованию: классические клинические исследования были вытеснены экспериментальными подходами, обеспечивающими чувствительную и точную оценку предполагаемых различий тестируемого и референтного препаратов *in vivo*.

Первые рекомендации в отношении исследования БЭ ЛП, оказывающих местное действие, были даны Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в 1995 г.⁹ и Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в 2002 г.¹⁰ Данные документы содержали сведения общего характера и рекомендации по демонстрации БЭ путем проведения сравнительных клинических исследований [11].

В 1995 г. ЕМА было выпущено «Руководство по клиническим требованиям для ЛП местного применения и местного действия, содержащих известные компоненты»¹¹. В зависимости от вида ЛП ЕМА рекомендует проведение исследований БЭ при условии, что необходимость их проведения надлежащим образом обоснована и заявление

⁵ CPMP/EWP/239/95, Rev. 1, Corr. 1*. Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

⁶ Niazi SK, ed. *Handbook of Bioequivalence Testing*. 2nd edition. London—New York: CRC Press; 2015. P. 144–5.

⁷ Wen H, Zang X. The science of therapeutic equivalence. 2016. https://pharm.ucsf.edu/sites/pharm.ucsf.edu/files/cersi/media-browser/OGD_Slides.pdf

⁸ CPMP/EWP/239/95, Rev. 1, Corr. 1*. Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

⁹ CPMP/EWP/239/95. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. EMEA; 1995.

¹⁰ Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products — General considerations. CDER; 2002.

¹¹ CPMP/EWP/239/95. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. EMEA; 1995.

на одобрение воспроизведенного препарата подкреплено «документацией, включающей результаты ФД-исследований или исследований локальной биодоступности, исследований *in vitro*». В случае отсутствия таких документов необходимо проведение клинических исследований. Данные рекомендации не содержат конкретных указаний и могут быть интерпретированы по-разному в зависимости от исследуемого препарата.

В «Концепции по разработке руководства по демонстрации терапевтической эквивалентности для препаратов местного применения и местного действия в желудочно-кишечном тракте»¹² эксперты ЕМА констатировали, что в исследованиях с использованием клинических или ФД-конечных точек нельзя с достаточной чувствительностью обнаружить или предсказать различия между препаратами локального действия, и подчеркнули необходимость разработки альтернативных методов оценки БЭ *in vivo* и *in vitro*.

В 2010 г. FDA выпустило рекомендации по проведению исследований БЭ нескольких отдельных ЛП¹³, что легло в основу нормативной базы с рекомендациями по конкретным препаратам. Позже было выпущено несколько рекомендаций, касающихся разработки и исследований биоэквивалентных ЛЖК-препаратов в целом¹⁴.

В 2013 г. FDA выпустило итоговое руководство с требованиями к выбору метода и процедуре проведения исследований БЭ локально действующих ЛП, включая ЛЖК-препараты¹⁵. Согласно данным рекомендациям, FDA рекомендует проведение клинических исследований с использованием клинических конечных точек, ФК и ФД-конечных точек.

Раздел «Виды доказательств для измерения биодоступности или установления биоэквивалентности» Кодекса FDA 2016 г.¹⁶ среди методов исследования упоминает ФК и ФД-исследования *in vivo*, клинические исследования с использованием конечных точек, исследования *in vitro* и допускает использование любого другого подхода, корректность применения которого обоснована. В документе уточняется, что для исследования должен быть выбран наиболее точный, чувствительный и воспроизводимый метод с учетом особенностей конкретного ЛП. Тем не менее в качестве основного метода подтверждения БЭ ЛЖК-препаратов эксперты FDA рекомендуют использовать клинические исследования, несмотря на то что, по их мнению, это наименее точный, чувствительный и воспроизводимый

метод определения биодоступности или демонстрации БЭ препаратов [3]. В дальнейшем были достигнуты значительные успехи в исследовательской деятельности по разработке альтернативных подходов к исследованию БЭ [5].

В 2017 г. ЕМА опубликовало проект Руководства по исследованиям БЭ для подтверждения терапевтической эквивалентности ЛЖК-препаратов в качестве дополнения к Руководству по клиническим требованиям для препаратов местного применения, местного действия, содержащих известные компоненты¹⁷. Этот проект отражает начало существенного изменения принципов регулирования в этой области и предусматривает возможность подтверждения терапевтической эквивалентности ЛП местного действия ЛЖК-препаратов с помощью альтернативных моделей взамен сравнительных клинических исследований или использования ФД-конечных точек. Предлагается более конкретный научный и нормативный подход с несколькими дополнительными четкими рекомендациями, основанными на характеристиках лекарственных средств, таких как место и механизм действия, биофармацевтические и фармацевтические свойства, ЛФ и состояния активного ингредиента в ЛФ. Для каждого класса ЛЖК-препаратов ЕМА предлагает определенную стратегию исследований. Стратегии исследований могут строиться на основании полной или частичной совокупности данных: оценки критических характеристик качества ЛП; модели *in vitro*; ФК-данные *in vivo*¹⁸. ЕМА констатирует, что в некоторых случаях методы *in vitro* и *in vivo* характеризуются лучшей чувствительностью в исследованиях подтверждения БЭ, чем исследования с использованием клинических или ФД-конечных точек. В качестве первичной ФК-конечной точки следует выбрать площадь под частью фармакокинетической кривой (от нуля до некоторого времени t , AUC_t).

На территории Российской Федерации на сегодняшний день документы, регламентирующие проведение исследований БЭ ЛЖК-препаратов, не разработаны.

МЕТОДЫ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

Как было упомянуто ранее, при исследовании БЭ предпочтение должно отдаваться высокочувствительным методам без использования клинических точек. Эксперты FDA в настоящее время в качестве таких методов рассматривают [12]:

¹² EMA/CHMP/423137/2013. Concept paper on the development of product-specific guidance on demonstration of bioequivalence. EMA; 2013.

¹³ Guidance for industry. Bioequivalence recommendations for specific products. FDA; 2010.

¹⁴ Product-specific guidances for generic drug development. FDA; 2017.

¹⁵ Draft guidance for industry. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA. FDA; 2013.

¹⁶ Code of federal regulations (CFR). Title 21, volume 5, part 320, section 320.24. FDA; 2016.

¹⁷ CPMP/EWP/239/95, Rev. 1, Corr. 1*. Guidelines on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

¹⁸ Там же.

– визуализацию на молекулярном уровне. Методы визуализации помогают определить количество препарата в месте действия, а также могут использоваться для обоснования корректности использования биомаркеров или тестов *in vitro*. Следует отметить, что при исследовании БЭ могут использоваться только методы, при применении которых не происходит модификация референтного препарата. Полезными инструментами оценки *in vivo* дезинтеграции ЛП и распределения его в ЖКТ в случае отсутствия стадии растворения являются гамма-сцинтиграфия и другие методы визуализации. При необходимости соотношения распределения ДВ в ЖКТ и его системной экспозиции можно использовать комбинацию методов визуализации и ФК-оценку;

– исследование биологических проб *in vivo*. В случае, когда определение концентрации ДВ в крови неприемлемо, могут использоваться методики исследования проб, отобранных непосредственно из ткани-мишени;

– оценка ФД-параметров путем измерения уровня биомаркеров, специфичных при местном воздействии ЛП [13–16];

– проведение ФД-исследований с учетом специфики заболевания и препаратов для его лечения;

– изменение дизайна исследований БЭ с клиническими конечными точками. В некоторых ситуациях (существование хорошо известного метода лечения; случаи, когда использование плацебо-контроля неэтично, и др.) могут быть проведены исследования БЭ для подтверждения не меньшей эффективности [17–19];

– определение размера частиц препарата для оценки БЭ суспензии. Из-за сложностей непосредственной оценки размеров частиц ДВ многих ЛП локального действия в форме суспензии необходимо проведение исследования БЭ *in vivo*¹⁹. Препятствием к разработке методов определения размерных характеристик частиц действующего вещества является сложность выявления частиц нужного вида (именно частиц ДВ, а не иных частиц, содержащихся в суспензии). Также необходимо убедиться, что применение методики измерения не приведет к изменению размеров частиц, их агрегации или дезинтеграции.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

Общие требования к проведению исследований.

Для подтверждения терапевтической эквивалентности ЛЖК-препаратов проводят клинические исследования с использованием клинических конечных точек, однако допускается использовать и альтерна-

тивные подходы к исследованиям. Следует отметить необходимость оценки достижения места действия, высвобождения и растворения препарата *in vivo*. Испытания или модели *in vitro* должны позволять подтвердить эквивалентность ЛФ²⁰.

Релевантность выбранной модели в отношении терапевтического эффекта и не меньшую чувствительность при обнаружении различий между препаратами по сравнению с клиническими и (или) ФД-данными подтверждают с использованием экспериментальных данных или данных литературы. Чувствительность исследований с использованием ФК-конечных точек или *in vitro* методов при введении разных доз референтного препарата определяют с помощью данных литературы или пилотного исследования.

В целом необходимо придерживаться следующей иерархии данных, требуемых для подтверждения терапевтической эквивалентности²¹:

– оценка критериев характеристики качества ЛП;

– оценка критериев характеристики качества ЛП + *in vitro* модель;

– оценка критериев характеристики качества ЛП + ФК-данные *in vivo*;

– оценка критериев характеристики качества + *in vitro* модель + ФК-данные *in vivo*.

Для оценки системной безопасности ЛП могут потребоваться данные о степени абсорбции ДВ, даже если с помощью ФД-подхода показана терапевтическая эквивалентность. В определенных случаях результаты клинических исследований, основанные на ФК-показателях препарата, могут также указывать на терапевтическую эквивалентность (например, для препаратов, преимущественно абсорбируемых в местах своего действия). В таких случаях следует применять обычные критерии подтверждения БЭ. Необходимо при планировании программы исследований также уделить внимание изучению безопасности препарата.

В идеальном случае в составе воспроизведенных препаратов производителю следует использовать те же вспомогательные вещества в тех же количествах, что и в референтных препаратах. В случае изменения состава вспомогательных веществ могут потребоваться дополнительные сравнительные исследования безопасности фармакотерапии.

Проведение исследования с использованием *in vitro* модели должно быть реализовано с учетом всех особенностей фармакологического действия препарата *in vivo*, существенных для оценки доставки к местам действия, высвобождения и растворения ЛП.

Препараты, действующие локально в ротовой полости и (или) глотке. Локальное действие в полости рта и глотки могут оказывать ЛП в различных ЛФ:

¹⁹ Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local action. FDA; 2003.

²⁰ CPMP/EWP/239/95, Rev. 1, Corr. 1*. Guidelines on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. EMA; 2018.

²¹ Там же.

растворы, суспензии, эликсиры, порошки, таблетки, пастилки, гели, спреи и т. д.

Если оцениваемый ЛП находится в форме раствора и содержит ДВ в той же концентрации, что и референтный ЛП, исследования, обосновывающие эквивалентную эффективность и безопасность, допускается не проводить. Однако следует учитывать необходимость анализа состава вспомогательных веществ, поскольку вспомогательные вещества могут влиять на время удержания раствора в месте его растворения (например, меняя вкусовую привлекательность, поверхностное натяжение, вязкость и т. д.), *in vivo* растворимость (например, влияние соразтворителей), или *in vivo* стабильность ДВ. В случае качественных и (или) количественных различий в составе вспомогательных веществ, если отсутствует возможность обоснования таких различий с помощью других данных, необходимо провести исследование терапевтической эквивалентности.

Если оцениваемый ЛП является пероральным раствором, который позиционируется эквивалентным другой пероральной лекарственной форме ЛП с немедленным высвобождением, исследования терапевтической эквивалентности провести необходимо.

Если оцениваемый препарат применяется в иной, нежели раствор, форме (например, твердая ЛФ), в качестве суррогатного показателя терапевтической эквивалентности можно рассматривать биодоступность в месте действия, основанную на характеристиках фармакокинетической кривой зависимости «концентрация в слюне — время». Исследования локальной биодоступности в данном случае выполняемы, поскольку возможно прямое взятие образцов в месте действия (забор слюны), и являются предпочтительным методом исследования. Выводы делают на основании сравнения показателей максимальной концентрации ДВ в пробе (C_{\max}), площади под фармакокинетической кривой AUC и времени достижения C_{\max} (T_{\max}), эквивалентность подтверждается в случае, если 90% доверительный интервал отношения геометрических средних для каждого указанного параметра находится в границах 80–125%.

В тех случаях, когда хорошо растворимое ДВ высвобождается из лекарственной формы в виде раствора, а не в виде суспензии, можно *in vivo* оценить местную доступность или количество высвобожденного ДВ при помощи оценки в определенные временные точки количества ДВ, остающегося в ЛФ. В случаях, когда лекарственное средство гомогенно диспергировано в форме дозирования, количество ДВ, остающееся в ЛФ, можно оценить по его массе. Вывод об эквивалентности можно сделать по тем же параметрам, что и при проведении теста на растворение *in vitro*. Сходство профилей растворения необходимо оценивать, основываясь на диапазоне приемлемости, равном $\pm 10\%$, при значении фактора подобия $f_2 \geq 50$.

В тех случаях, когда локальная концентрация в месте действия (например, концентрация в слюне) напрямую не измеряется, необходимо проанализировать состав вспомогательных веществ препарата для подтверждения отсутствия влияния состава вспомогательных веществ на локальное время удержания ЛФ во рту и глотке, *in vivo* растворимость и (или) *in vivo* стабильность ДВ.

Во многих случаях концентрацию ДВ в плазме крови невозможно напрямую использовать в качестве суррогатного показателя терапевтической эквивалентности, поскольку, как правило, невозможно разделить уровень концентрации, достигаемый в плазме крови при локальной абсорбции в местах действия в верхнем отделе пищеварительного тракта (например, в ротовой полости), и абсорбции ДВ в других отделах ЖКТ (например, кишечнике). Только в случаях, когда можно исключить абсорбцию в других отделах ЖКТ (например, при использовании адсорбента, принимаемого вместе с изучаемым препаратом), концентрацию ДВ в плазме крови можно рассматривать как достигнутую в результате абсорбции в локальном месте действия. При этом необходимо убедиться, что адсорбенты (активированный уголь и др.) способны блокировать абсорбцию из кишечника ДВ до незначимых, по сравнению с системными, концентраций, достигаемых за счет абсорбции из места действия ЛП. Для оценки системной абсорбции требуется дополнительное исследование БЭ без блокады желудочно-кишечной абсорбции.

Следует отметить, что методика сравнительного теста растворения *in vitro* не считается приемлемой для оценки *in vivo* растворения в ротовой полости и (или) глотке.

Препараты, действующие локально в пищеводе или желудке. При изучении БЭ препаратов в виде растворов, действующих локально в пищеводе или желудке, необходимо оценивать количественный и качественный состав вспомогательных веществ, способных влиять на опорожнение желудка (в случае препаратов, действующих в желудке), время удержания ЛП в пищеводе (для препаратов, влияющих на вязкость, поверхностное натяжение и т. д.), абсорбцию ДВ (например, влияющих на pH), его *in vivo* растворимость (например, наличие соразтворителей) или *in vivo* стабильность (например, pH).

В качестве суррогатной методики подтверждения терапевтической эквивалентности ЛП, не применяющихся в форме растворов, допустимо применение *in vitro* методики, основанной на реакции кислотной нейтрализации. Для подтверждения подобия референтного и испытуемого препаратов может быть использовано несколько *in vitro* методов. Необходимо обосновать выбор метода анализа и определяемые параметры, в особенности клиническую релевантность предлагаемых конечных точек.

Исследования *in vitro* методами следует проводить с помощью оборудования, указанного в фармакопейных статьях и монографиях, либо надлежащим образом валидированного (в случае использования новых методов). *In vitro* подобие ЛП необходимо оценивать в пределах 10% диапазона приемлемости.

В случае значимой степени абсорбции и системной биодоступности ДВ проводят исследование БЭ для оценки безопасности терапии. При исследовании ЛП, действующих локально исключительно в желудке, в качестве суррогатного показателя эквивалентной эффективности нельзя использовать концентрации ДВ в плазме крови, поскольку невозможно обособленно выделить степень абсорбции в кишечнике. ЛП с разным высвобождением и растворением и, как следствие, разным временем контакта со слизистой в месте действия, не превышающим времени удержания ДВ в желудке, могут иметь схожий профиль зависимости «концентрация—время», поскольку опорожнение желудка является скоростью-лимитирующим фактором абсорбции. В связи с этим исследования ФК БЭ в этом случае не могут рассматриваться в качестве валидного метода подтверждения терапевтической эквивалентности.

Примером ЛЖК-препарата, действующего локально в желудке и кишечнике, является орлистат — синтетическое гидрированное производное липостатина, обратимый и селективный ингибитор фермента липазы желудка и поджелудочной железы, применяющийся при лечении ожирения. Орлистат оказывает терапевтическое действие в просвете желудка и тонкой кишки за счет образования ковалентной связи с активным участком остатка серина липазы желудка и поджелудочной железы²². Таким образом, пищевой жир в виде триглицеридов не может быть гидролизован липазами до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноглицеридов, в результате чего происходит выведение неадсорбированного жира через кишечник. В Российской Федерации орлистат в капсулах 120 мг отпускается как рецептурный препарат, орлистат в капсулах 60 мг — без рецепта. Системная концентрация орлистата, достигаемая при приеме препарата в дозе 60 мг, минимальна (<2%), ~97% от общего количества препарата выводится через кишечник. Таким образом, концентрация орлистата в плазме крови оказывается недостаточной для проведения ФК-анализа (ниже 10 нг/мл). Прием орлистата в дозе 120 мг 3 раза/сут также не вызывает значительного системного ингибирования липазы [20].

Для установления БЭ воспроизведенного орлистата в сравнении с референтным препаратом экспертами FDA рекомендовано использование методики «шкала—доза». Для определения, какая доза эталонного препарата (капсула орлистата 60 мг 3 раза/сут) вызовет такой же ответ, который наблюдается

при приеме воспроизведенного препарата, используется кривая «доза—ответ». Оценка БЭ рассчитывается как относительная биодоступность (отношение гипотетической дозы эталонного ЛП к применяемой дозе воспроизведенного препарата) [3].

Препараты, действующие локально в кишечнике. При доказывании БЭ ЛЖК-препаратов в форме растворов необходимо оценить качественный и количественный состав вспомогательных веществ в ЛФ, особенно при исследовании ДВ, влияющих на транзит пищи через кишечник (сорбитол, маннитол и др.), абсорбцию ДВ (поверхностно-активные вещества или вспомогательные вещества, способные повлиять на белки-переносчики), *in vivo* растворимость (наличие сорастворителей) и стабильность.

Если наблюдается системная биодоступность ДВ, для сравнения эффективности и безопасности испытуемого и референтного препаратов допускается проводить исследования, основанные на оценке системной экспозиции.

В случае препаратов, не являющихся растворами, действие которых основано на связывании субстратов кишечного секрета по всей длине кишечника (например, колестирамин, колестипол, кальция ацетат, сева-ламер), приемлемыми считаются *in vitro* исследования, основанные на оценке связывающей способности ЛП (например, *in vitro* исследования равновесного и динамического связывания) при условии, что различие по вспомогательным веществам не критично, а профили распадаемости и растворения ЛФ в физиологическом диапазоне pH подобны. Подтверждением терапевтической эквивалентности препаратов, оказывающих объемное действие в кишечнике, считается подобие, определенное путем *in vitro* испытаний (например, оценка набухания, вязкости). При *in vitro* испытаниях необходимо оценивать результаты в пределах 10% диапазона приемлемости.

В случае исследований ЛП с немедленным высвобождением, содержащих хорошо растворимое ДВ, возможно применение процедуры биоверификации (БКС). При исследовании лекарственных средств, не имеющих системной биодоступности (например, относящихся к III классу по БКС), достаточно продемонстрировать умеренную и эквивалентную скорость высвобождения ДВ из ЛП.

Если условия, предъявляемые к процедуре биоверификации, основанной на БКС²³, не выполняются и имеется системная биодоступность ДВ, в качестве суррогатного показателя эквивалентности по эффективности и безопасности препарата допускается использовать результаты исследования, основанного на оценке концентраций ДВ в плазме крови, определенных обычно в состоянии после еды и натошак, поскольку место действия ЛП одновременно является и местом абсорбции веществ, оказывающих эффект

²²Xenical® (orlistat) capsule. Roche Laboratories Inc., Basel. FDA approved label.

в слизистой ЖКТ. В случае лекарственных средств, действующих в просвете кишечника или на поверхности слизистой, результаты исследования, основанные на оценке концентраций ДВ в плазме крови, также можно использовать в качестве суррогатного показателя эквивалентности, если абсорбция характеризуется пределом насыщения (что должно быть подтверждено, например, результатами исследований ФК (абсорбции) пропорциональных доз). Если скорость и степень абсорбции вещества сопоставимы, то можно ожидать сопоставимого распределения ДВ в разных отделах кишечника. Поскольку ЛЖК-препараты, как правило, характеризуются низкой проникающей способностью, остаются в просвете кишечника длительное время и взаимодействуют с пищей во время транзита по кишечнику, требуется проведение исследований БЭ как натощак, так и после еды даже в случае исследования ЛП, прием которых рекомендован только натощак.

Результаты исследования БЭ, основанные на оценке концентраций в плазме крови, также можно использовать в качестве суррогатного показателя эквивалентности по эффективности и безопасности ЛП с модифицированным высвобождением, содержащих абсорбирующееся и проявляющее системную биодоступность ДВ, если системная абсорбция сравниваемых ЛП происходит в одних и тех же отделах кишечника и кинетика абсорбции ЛП эквивалентна.

Отличить абсорбцию, обусловленную ранним высвобождением ДВ, от абсорбции вследствие высвобождения ДВ в местах его действия можно по оценке частичных AUC_t в случаях, если:

- абсорбция ДВ в терапевтических дозах характеризуется порогом насыщения;
- изучаемый и референтный ЛП имеют одну и ту же ЛФ;
- изучаемый и референтный ЛП имеют схожие профили растворения *in vitro* не только в среде, используемой для контроля качества ЛП и буферных средах при pH 1,2, 4,5 и 6,8, но также при имитации внутрикишечных условий (рН, ионная сила, состав физиологического буферного раствора, механические условия и время удержания в ЖКТ человека); условия могут имитировать как состояние ЖКТ среднестатистического индивидуума, так и специфические состояния путем подбора рН среды и времени пассажа содержимого (с непрерывным и прерывистым пассажем через тонкую кишку);
- экспозиции ДВ и соответствующие им участки абсорбции хорошо охарактеризованы.

В случае соблюдения вышеуказанных условий БЭ подтверждают в исследованиях с приемом однократной дозы как в состоянии натощак, так и после

еды, а также, в случае препаратов с пролонгированным высвобождением с существенной кумуляцией, в исследовании с приемом нескольких доз. В качестве первичной ФК-конечной точки во всех исследованиях с приемом однократной дозы необходимо использовать частичные AUC_t (ранняя и поздняя частичные, например, AUC_{0-max} и AUC_{max-t} , рассчитанные с помощью заранее установленных и хорошо обоснованных точек отсечения), даже в случае существенной кумуляции ДВ, при которой требуется проведение исследования с приемом нескольких доз. В некоторых случаях может потребоваться информация о содержании ЛП в фекалиях.

Продемонстрировать применение методик изучения БЭ препарата, действующего локально в кишечнике, можно на примере месалазина, оказывающего местное противовоспалительное действие на эпителиальные клетки толстой кишки. Месалазин уменьшает воспаление, блокируя циклооксигеназу и подавляя выработку простагландинов в толстой кишке, применяется перорально, быстро и полностью всасывается из верхних отделов ЖКТ, но плохо всасывается из толстой кишки²⁴ [21].

Чтобы предотвратить всасывание препарата в проксимальном отделе тонкого кишечника и позволить месалазину достигнуть воспаленного участка тонкого кишечника и (или) толстой кишки и проникнуть в ее стенку, были разработаны различные системы доставки препарата [22]:

- пролекарства (активные фармацевтические ингредиенты в составе пероральных ЛФ), например сульфосалазин, натрия олсалазин, динатрия бальсалазид. Месалазин связывается с носителем через азосвязь, образуя крупную неабсорбирующуюся молекулу, расщепление которой бактериальной азоредуктазой в толстой кишке способствует высвобождению эквивалентного количества активного основания месалазина;

- ЛФ с отсроченным высвобождением для перорального применения (таблетки и капсулы, покрытые рН-зависимой оболочкой);

- ЛФ с замедленным высвобождением для перорального применения (препараты со вспомогательными веществами, обеспечивающими контролируемое высвобождение месалазина во всех отделах ЖКТ с отсрочкой начала высвобождения).

Профили высвобождения месалазина, профиль безопасности и доступности месалазина в области слизистой оболочки толстой кишки различны для препаратов, содержащих месалазин, поскольку различны состав и время прохождения по ЖКТ таких препаратов. ФК-профили препаратов отличаются друг от друга по времени задержки поглощения (T_{lag}) и времени наступления C_{max} (T_{max}), но при этом

²³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследования биоэквивалентности лекарственного препарата в рамках Евразийского экономического союза». Приложение № 4. Требования к биоэкви-валентности, основанному на биофармацевтической системе классификации.

²⁴ FDA (2011a) FDA approved label: Asacol® (mesalamine). DR tablet. Warner Chilcott (US) LLC, Rockaway, NJ.

наблюдается частичное совпадение AUC и C_{\max} [22]. Поскольку месалазин имеет короткий период полувыведения [23], системное воздействие месалазина предположительно связано с его абсорбцией после того, как ДВ высвобождается из ЛФ в месте действия препарата.

В научной литературе сообщается о различных профилях растворения разных препаратов месалазина в модельной среде желудочного сока и фосфатном буфере с рН 6,8, 7,2 и 7,8 [24]. Таким образом, исследование растворения *in vitro* является достаточно чувствительным методом для выявления различий в составе ЛП. Сравнение профилей растворения проводят в условиях, моделирующих ЖКТ, при этом оценивают влияние рН и времени прохождения ЛФ по ЖКТ на высвобождение лекарственного препарата и оценивают БЭ для препаратов с различными механизмами высвобождения.

В 2005 г. FDA рекомендовало оценивать БЭ пролекарств месалазина (бальсалзид, олсалазин и сульфасалазин) посредством исследования ФК *in vivo* и исследования теста сравнительной кинетики растворения *in vitro*. Позже FDA внедрило подход проведения исследований БЭ путем сравнения с референтными ФК-параметрами для ЛП с высокой вариабельностью. В этом случае допускается использовать вариабельность референтного препарата, чтобы установить ограничения на критерии приемлемости различий в параметрах между референтными и воспроизведенными ЛП (цит. по [25]). Данный подход может быть применим при исследовании БЭ препаратов месалазина.

Для подтверждения терапевтической эквивалентности препаратов месалазина оценивают сходство ФК-профилей препаратов по частичной AUC . Более того, анализ частичной AUC позволяет выявить различия в высвобождении ЛП в толстой кишке. Наилучшим способом проведения исследования БЭ препаратов месалазина в форме с модифицированным высвобождением считаются ФК-исследования с использованием частичной AUC как натощак, так и после еды, и сравнение эквивалентного профиля растворения в различных средах с использованием коэффициента подобия f_2 .

Поскольку месалазин высвобождается из препаратов с замедленным высвобождением как в тонкой, так и в толстой кишке, его концентрация в плазме крови отражает общую абсорбцию препарата, а не только абсорбцию в месте действия. Для оценки сходства ФК-профилей ЛП в дополнение к AUC и C_{\max} FDA рекомендует использовать параметр AUC_{8-48}^{\max} отражающий всасывание препарата в толстой кишке (цит. по [3]).

В случае препаратов месалазина с замедленным высвобождением следует использовать многоступенчатый тест на растворение в средах с рН, соответствующим рН среды на каждом участке ЖКТ, в том числе

рН желудка (0,1 М HCl), верхних отделов ЖКТ (рН 5–7) и нижних отделов ЖКТ (рН 6–8), где месалазин начинает высвобождаться. Профили растворения исследуемых и референтных ЛП в нескольких средах следует сравнивать с использованием коэффициента подобия f_2 . Эквивалентные результаты исследования кинетики растворения *in vitro* служат суррогатным доказательством эквивалентного высвобождения препарата *in vivo* в ЖКТ и дополняют результаты БЭ исследования *in vivo* с ФК-конечными точками. Поскольку вследствие особенностей анатомического строения ЖКТ некоторые различия между исследуемым и референтным ЛП могут быть замаскированы, недостаточно полагаться исключительно на результаты ФК-исследования *in vivo* или только на результаты исследования кинетики растворения. Только сходство ФК-профилей и сравнение сходства профилей растворения *in vitro* обеспечивают надежное доказательство одинаковой локальной доставки месалазина в ЖКТ.

Препараты, действующие локально в прямой кишке. При исследовании ЛП в форме растворов необходимо обращать внимание на количественный и качественный состав вспомогательных веществ, способных влиять на переносимость ЛП, локальное время удержания, *in vivo* растворимость и *in vivo* стабильность ДВ.

Если оцениваемый ЛП не является раствором (например, представляет собой твердую ЛФ), то в качестве суррогатного подтверждения терапевтической эквивалентности ЛП можно рассматривать подтверждение эквивалентного высвобождения ДВ и его доступности в месте действия.

В тех случаях, когда присутствует системная биодоступность ДВ, для оценки безопасности фармакотерапии требуется проведение ФК-исследования БЭ. В подобных случаях в целях суррогатного подтверждения эквивалентности ЛП допустимо определять концентрацию ДВ в плазме крови. В этом случае концентрации ДВ в плазме крови отражают его высвобождение и доступность вблизи места действия. Может также потребоваться сравнение концентраций ЛП в фекалиях.

В исследованиях необходимо учитывать состав вспомогательных веществ, поскольку они могут влиять на переносимость ЛП, системную абсорбцию ДВ, локальное время удержания, *in vivo* растворимость или *in vivo* стабильность. Если различия в составе вспомогательных веществ нельзя полноценно обосновать имеющейся информацией, необходимо провести исследование БЭ.

В качестве примера ЛЖК-препаратов с различной системной абсорбцией, действующих в прямой кишке, можно привести месалазин для ректального применения:

– ректальная клизма с наконечником-апликатором, содержащая суспензию из 4 г месалазина

во флаконе объемом 60 мл. Месалазин, вводимый в виде клизмы, плохо всасывается из толстой кишки (примерно 10–30% введенной дозы). Степень абсорбции зависит от времени удержания ЛП в кишечнике и является индивидуальной для каждого пациента²⁵;

– ректальные суппозитории, содержащие 1 г месалазина в суппозиторной основе из твердого жира. Системная абсорбция введенного месалазина в виде ректальных суппозиториях низкая (около 12%), но поддается измерению [26].

В настоящее время FDA для демонстрации БЭ препаратов месалазина рекомендует проведение ФК-исследования *in vivo* натошак и определение физико-химических характеристик ЛФ *in vitro*²⁶.

ТРЕБОВАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЯМ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ В СЛУЧАЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ДОЗИРОВОК ЛЖК-ПРЕПАРАТОВ

В тех случаях, когда референтный препарат имеет линейку дозировок, и БЭ в отношении части доз установлена с помощью *in vivo* исследований (например, ФК-исследований, т. е. имеются данные фармацевтического качества и *in vivo* ФК-данные), БЭ необходимо подтвердить для наиболее критичной с точки зрения эффективности и безопасности дозировки. Дополнительные дозировки могут быть освобождены от подтверждения эквивалентности путем проведения процедуры *in vivo* («биовейвер дополнительных дозировок»), если выполняются определенные условия.

В тех случаях, когда референтный препарат имеет линейку дозировок и БЭ в отношении части дозировок показана только с помощью данных анализа качественного и количественного состава ЛП (например, сравнение состава вспомогательных веществ) или только фармацевтического качества ЛП и *in vitro* данных (например, сравнительные профили растворения при применении процедуры биовейвера в случае препарата, содержащего ДВ III класса по классификации БКС, необходимо подтвердить БЭ каждой отдельной дозировки испытуемого ЛП соответствующей дозировке референтного ЛП вместо применения «процедуры биовейвера для дополнительных дозировок», т. е. проведение сравнения разных дозировок испытуемого препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования для доказательства терапевтической БЭ ЛЖК-препаратов необходимо планировать с учетом современных подходов к выбору методик проведения исследования, особенностей заболевания, для лечения которого применяют ЛП, а также с учетом существующих научных рекомендаций и регуляторных требований к проведению исследований. Для изучения терапевтической эк-

вивалентности ЛЖК-препаратов с немедленным или модифицированным высвобождением предпочтительными являются исследования эквивалентности *in vitro* и ФК-исследования. При выборе метода и объема исследований необходимо учитывать все свойства препарата, которые могут оказать влияние на *in vitro* высвобождение ДВ и его локальную доступность.

Анализ рекомендаций по планированию, проведению и оценке исследований БЭ ЛЖК-препаратов указывает на отсутствие нормативных документов, содержащих единые методологические подходы к планированию, проведению и оценке результатов исследований БЭ ЛЖК-препаратов, в том числе и в ЕАЭС. Предпосылкой для создания единых рекомендаций по планированию и выбору методик проведения исследований БЭ препаратов, действующих локально в ЖКТ, могут послужить результаты настоящей работы и нормативные документы стран с высокими критериями регулирования фармацевтического сектора.

Результаты проведенной работы позволяют сделать выводы о вытеснении клинических исследований при выборе метода исследования БЭ экспериментальными подходами, обеспечивающими чувствительную и точную оценку различий тестируемого ЛЖК-препарата и референтного препарата *in vitro* с применением индивидуального подхода с учетом механизма действия, ЛФ и местом действия.

Представленные в работе подходы отражают общие принципы планирования и проведения исследований терапевтической эквивалентности, представленные в региональных руководствах. Результаты настоящей работы могут быть востребованы как экспертами, оценивающими клинические исследования, так и разработчиками ЛП.

Вклад авторов. *Е. В. Горбунова* — вклад в концепцию работы, интерпретация результатов; *Д. В. Горячев* — разработка концепции, критический пересмотр текста, утверждение варианта для публикации; *Т. Е. Горская* — сбор данных, написание, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *А. Н. Богданов* — сбор, анализ и обобщение данных, редактирование текста. **Authors' contributions.** *Ekaterina V. Gorbunova*—assistance in elaboration of the concept and design of the study, interpretation of the obtained results; *Dmitry V. Goryachev*—elaboration of the study concept, revision of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Tatiana E. Gorskaya*—compilation of data, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Aleksandr N. Bogdanov*—collection, analysis, and systematisation of data; editing of the text.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project

²⁵ FDA (2008f) FDA approved label: Rowasa® (mesalamine) enema. Alaven Pharmaceutical LLC, Marietta, GA.

²⁶ FDA (2013d) Draft guidance on Canasa.

No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 12102180009-4).

Конфликт интересов. Д. В. Горячев является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП», остальные ав-

торы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry V. Goryachev is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vetchy D, Frybortova K, Rabiskova M, Daneckova H. Bioequivalence studies of pharmaceutical preparations. *Cas Lek Cesk*. 2007;146(5):431–3. PMID: 175549632
- Горячев ДВ, Уварова НЕ. Обоснование возможности проведения исследований терапевтической эквивалентности. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(2):79–84. [Goryachev DV, Uvarova NE. Substantiation of the possibility of conducting therapeutic equivalence studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(2):79–84 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-79-84>
- Jiang X, Yang Y, Stier E. Bioequivalence for drug products acting locally within gastrointestinal tract. In: Yu LX, Li BV, eds. *FDA Bioequivalence Standards*. New York — Heidelberg — Dordrecht — London: Springer; 2014. P. 297–334.
- Yu A, Sun D, Li BV, Yu LX. Bioequivalence history. In: Yu LX, Li BV, eds. *FDA Bioequivalence Standards*. New York — Heidelberg — Dordrecht — London: Springer; 2014. P. 1–27.
- Zhang X, Zheng N, Lionberger RA, Yu LX. Innovative approaches for demonstration of bioequivalence: the US FDA perspective. *Ther Deliv*. 2013;4(6):725–40. <https://doi.org/10.4155/tde.13.41>
- Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams WA, Hussain A, Conner D, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res*. 2001;18(12):1645–50. <https://doi.org/10.1023/a:1013319408893>
- Zou P, Yu LX. Pharmacodynamic endpoint bioequivalence studies. In: Yu LX, Li BV, eds. *FDA Bioequivalence Standards*. New York — Heidelberg — Dordrecht — London: Springer; 2014. P. 217–41.
- Shreya AB, Raut SY, Managuli RS, Udupa N, Mutalik S. Active targeting of drugs and bioactive molecules via oral administration by ligand-conjugated lipidic nanocarriers: recent advances. *AAPS Pharm SciTech*. 2018;20(1):15. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1262-2>
- Homayun B, Lin X, Choi HJ. Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):129. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030129>
- Hua S. Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract — influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors. *Front Pharmacol*. 2020;11:524. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00524>
- Sferrazza G, Siviero PD, Nicotera G, Turella P, Serafino A, Blandizzi C, Pierimarchi P. Regulatory framework on bioequivalence criteria for locally acting gastrointestinal drugs: the case for oral modified release mesalamine formulations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(9):1007–19. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1348227>
- Lionberger RA. FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development. *AAPS J*. 2008;10(1):103–9. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9010-2>
- Wilson AM, Lipworth BJ. Dose-response evaluation of the therapeutic index for inhaled budesonide in patients with mild-to-moderate asthma. *Am J Med*. 2000;108(4):269–75. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00435-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00435-0)
- Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest*. 2001; 119(5):1322–8. <https://doi.org/10.1378/chest.119.5.1322>
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(3):191–9. <https://doi.org/10.1513/pats.200402-011ms>
- Zietkowski Z, Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99(7):816–24. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.12.008>
- Steinijans VW, Neuhäuser M, Bretz F. Equivalence concepts in clinical trials. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2000;25(1):38–40. <https://doi.org/10.1007/bf03190056>
- Laster LL, Johnson MF. Non-inferiority trials: the 'at least as good as' criterion. *Stat Med*. 2003;22(2):187–200. <https://doi.org/10.1002/sim.1137>
- Zhang Z. Non-inferiority testing with a variable margin. *Biom J*. 2006;48(6):948–65. <https://doi.org/10.1002/bimj.200610271>
- Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995;35(11):1103–8. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb04034.x>
- Schröder H, Campbell DE. Absorption, metabolism and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1972;13(4):539–51. <https://doi.org/10.1002/cpt.1972134539>
- Qureshi AI, Cohen RD. Mesalamine delivery system: do they really make much difference? *Adv Drug Deliv Rev*. 2005; 57(2):281–302. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.08.008>
- Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, Lee MG, et al. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987;28(2):196–200. <https://doi.org/10.1136/gut.28.2.196>
- Rudolph MW, Klein S, Beckert TE, Petereit H, Dressman JB. A new 5-aminosalicylic acid multi-unit dosage form for the therapy of ulcerative colitis. *Eur J Pharm Biopharm*. 2001;51(3):183–90. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(01\)00134-5](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(01)00134-5)
- Sandborn WJ. Rational selection of oral 5-aminosalicylate formulations and prodrugs for the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(12):2939–41. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07092.x>
- Aumais G, Lefebvre M, Tremblay C, Bitton A, Martin F, Giard A, et al. Rectal tissue, plasma and urine concentrations of mesalamine after single and multiple administrations of 500 mg suppositories to healthy volunteers and ulcerative proctitis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(1):93–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01409.x>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горбунова Екатерина Владимировна. Ekaterina V. Gorbunova. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6433-9781>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Горская Татьяна Евгеньевна. Tatiana E. Gorskaya. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5430-6975>

Богданов Александр Николаевич, д-р мед. наук. Aleksandr N. Bogdanov, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8930-4689>

Статья поступила 20.08.2021

После доработки 16.11.2021

Принята к печати 13.12.2021

Article was received 20 August 2021

Revised 16 November 2021

Accepted for publication 13 December 2021