

УДК 54.062:615.074:615.033:615.076.9
DOI 10.24412/2312-2935-2025-2-160-175

СОПОСТАВЛЕНИЕ СПОСОБОВ РАСЧЕТА ДОВЕРИТЕЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В.М. Косман, М.В. Карлина

*Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Ленинградская область*

Введение. Необходимым элементом создания воспроизведенных лекарственных препаратов (ЛП) являются исследования биоэквивалентности (БЭ). В качестве основного критерия БЭ используют 90% доверительный интервал (ДИ) для отношения средних геометрических значений фармакокинетических (ФК) параметров тестируемого и референтного препаратов. Вариабельность используемых приемов расчета ДИ может приводить к получению различающихся результатов, принятию ложного заключения об эквивалентности/неэквивалентности сравниваемых препаратов.

Целью работы являлось сопоставление алгоритмов расчёта доверительных интервалов фармакокинетических параметров для оценки биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Использованы фармакокинетические (фармакодинамические) параметры, полученные в исследованиях, выполненных в организации в 2019-2024 г. Для параметров: максимальная концентрация или активность ($A_{\max}$ или $C_{\max}$), площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t} – от нулевого времени до времени последнего отбора крови и $AUC_{0-\infty}$ – от нулевого времени до бесконечности), отношения $C_{\max}/AUC_{0-t}$ (рекомендован только для ветеринарных препаратов) проведен расчет ДИ с применением нескольких алгоритмов, сформулированных на основе регуляторных документов и литературных данных. Для статистической обработки применены программы Microsoft Excel 2007 (США) и Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение. В исследованиях ЛП для человека и животных при разных путях введения (перорально, внутримышечно, внутривенно) с применением количественного анализа действующих веществ сравниваемых препаратов хроматографическими методами рассмотренные алгоритмы позволили получить близкие значения ДИ и сделать единообразный вывод о соответствии препаратов гипотезе об их БЭ. Аналогичный результат получен для препаратов группы низкомолекулярных гепаринов для двух путей введения (подкожного и внутривенного) и двух фармакодинамических показателей (анти-Ха и содержание ингибитора пути тканевого фактора), в отличие от третьего рекомендованного показателя – анти-Па активности.

Заключение. Сопоставление возможных способов расчета ДИ для оценки БЭ воспроизведённых ЛП показало, что наиболее соответствующим современным регуляторным документам и корректным моделям статистической обработки данных для исследований такого рода является алгоритм, основанный на применении логарифмического преобразования ФК параметров, оценке суммарной ошибки наиболее значимых факторов (индивидуума, препарата, последовательности, периода) и обратного преобразования оценок

границ ДИ. Он обеспечивает получение наиболее узкого диапазона ДИ, что предположительно снижает потенциальные риски для пациентов.

Ключевые слова: максимальная пламенная концентрация, площадь под фармакокинетической кривой, отношение геометрических средних, границы доверительного интервала, алгоритм расчета, биоэквивалентность

COMPARISON OF METHODS FOR PHARMACOKINETIC PARAMETERS CONFIDENCE INTERVAL CALCULATING TO GENERIC DRUGS BIOEQUIVALENCE ESTABLISH

Vera M. Kosman, Marina V. Karlina

Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY", Leningrad region

Introduction. Bioequivalence (BE) studies are a necessary element of generic drug development. The primary BE criterion is the 90% confidence interval (CI) for the ratio of geometric mean pharmacokinetic (PK) parameters of the test and reference drugs. Variability in the CIs calculation methods may lead to different results, the adoption of a false conclusion about the equivalence/non-equivalence of the compared drugs.

The purpose of the work was to compare the algorithms for calculating the confidence intervals of pharmacokinetic parameters for assessing the bioequivalence of generic drugs.

Materials and methods. Pharmacokinetic (pharmacodynamic) parameters obtained from studies performed in the organization in 2019-2024 were used. For parameters: maximum concentration or activity ($A_{\max}$ or $C_{\max}$), area by pharmacokinetic curve (AUC_{0-t} from time zero to time of last blood collection and $AUC_{0-\infty}$ from time zero to infinity), $C_{\max}/AUC_{0-t}$ ratios (recommended only for veterinary products) CI were calculated with several algorithms formulated on the basis of regulatory documents and literature data. For statistical processing, Microsoft Excel 2007 (USA) and Statistica 10.0 (StatSoft, USA) were used.

Results and discussion. In studies of generic drug for humans and animals with different routes of administration (oral, intramuscular, intravenous) using quantitative analysis of the active substances of the compared drugs by chromatographic methods, the reviewed algorithms made it possible to obtain similar CI values and uniform conclusion about the correspondence of the drugs to the hypothesis of their BE. A similar result was obtained for low molecular weight heparins drugs for two routes of administration (subcutaneous and intravenous) and two pharmacodynamic parameters (anti-Xa and tissue factor pathway inhibitor content), in contrast to the third recommended parameter - anti-IIa activity.

Conclusion. Comparison of possible methods of CI calculating for BE studies showed that the algorithm based on the use of logarithmic transformation of PK parameters, estimation of the total error of the most significant factors (individual, drug, sequence, period) and their inverse transformation is the most relevant to modern regulatory documents and correct models of statistical data processing for such studies. It provides the narrowest range of CIs, presumably reducing potential risks to patients.

Keywords: maximum plasma concentration, area under the pharmacokinetic curve, ratio of geometric means, confidence limits, calculation algorithm, bioequivalence

Введение. Практика создания воспроизведенных (дженериковых) лекарственных препаратов является достаточно распространенной, как в РФ, так и других странах, поскольку разработка оригинального препарата – длительный и дорогостоящий процесс, в то время, как вывод на рынок воспроизведенного препарата является значительно менее ресурсоемким. В РФ воспроизведенные препараты стабильно составляют более 80% рынка лекарственных препаратов [1-3]. По данным электронного ресурса e-library (поиск по термину «биоэквивалентность»), число публикаций, посвящённых биоэквивалентности (БЭ) воспроизведенных препаратов в течение последних лет (2020-2023 г.) составляет около 30-50 ежегодно, что свидетельствует об актуальности этого вида исследований, являющегося отличительным для воспроизведенных препаратов.

Исследования БЭ воспроизведенного лекарственного препарата направлены на доказательство его эквивалентности референтному лекарственному препарату, являются необходимой составляющей его клинического исследования и регламентированы требованиями нормативных документов [4, 5]. Стандартный дизайн изучения БЭ предполагает:

- клинический этап, включающий скрининг добровольцев, получение однократной дозы исследуемых препаратов в рамках рандомизированного двухпериодного, перекрестного исследования с периодом отмывки и отбором биоматериала на нескольких временных точках после каждого введения [4, 5];
- аналитический этап, направленный на определение в биопробах содержания действующего вещества сравниваемых препаратов с применением заранее разработанной и валидированной биоаналитической методики;
- постаналитический или статистический этап, предусматривающий расчет фармакокинетических параметров (на основании полученных данных) и их дальнейшую статистическую обработку.

В качестве основного критерия БЭ используют 90% доверительный интервал (ДИ) для отношения средних геометрических значений исследуемых фармакокинетических параметров (максимальной концентрации, площади под фармакокинетической кривой) тестируемого лекарственного препарата (Т) и референтного лекарственного препарата (препарата сравнения, R) [4, 5]. Соответствие границ ДИ, получаемых по результатам обработки экспериментальных данных, регуляторным нормам (для большинства случаев от 0,80 до 1,25) определяет признание воспроизведенного препарата биоэквивалентным референтному или

отклонение этой гипотезы. В литературе можно найти информацию об эволюции подходов к расчету ДИ, обосновании статистической гипотезы и преимуществ применении логарифмического преобразования данных, снижающих риски для потребителя по сравнению с рисками производителя от последствий возможных не верных решений по оценке БЭ [6-8]. Однако не сформулирован однозначный, унифицированный пошаговый алгоритм расчета, который позволял бы пользователям убедиться в корректности расчета, заложенного в специальные виды используемого программного обеспечения (ПО), и/или реализовать его более простыми и доступными средствами. Подчеркнем, что понимание алгоритмов расчета, применяемых конкретным видом ПО, и их корректировка в случае необходимости находится в зоне ответственности пользователей (как и в случае расчета критериев пригодности хроматографической системы [9, 10]). Вариабельность используемых приемов может приводить к получению различающихся результатов, принятию ложного заключения об эквивалентности/неэквивалентности сравниваемых препаратов и негативно сказаться на результатах исследования в целом.

Целью данной работы являлось сопоставление алгоритмов расчёта доверительных интервалов фармакокинетических параметров для оценки биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.

Материалы и методы. В работе использованы фармакокинетические (фармакодинамические) параметры, полученные в ходе выполнения аналитической части клинических исследований препаратов для медицинского применения у человека и исследований биоэквивалентности препаратов для ветеринарного применения, выполненных в организации (АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ») в 2019-2024 г. Исследования были рассмотрены и одобрены на заседаниях экспертной комиссии (для работ, включавших только аналитические части, ЭК) или заседаниях биоэтической комиссии (для работ, имевших биологическую часть, БЭК) исследовательского учреждения (АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», заключения ЭК № 15/19 от 15.10.2019 г., 40/20 от 28.09.2020 г., 2/21 от 01.03.2021 г., 19/22 от 26.08.2022 г., 23/22 от 21.10.2022 г., БЭК 1.14/23 от 10.04.2023 г., 1.48/23 от 17.11.2023 г.). Исследования предполагали оценку в биопробах содержания действующих веществ исследуемых препаратов различной химической природы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим (МС) детектированием или определение фармакодинамических маркеров (анти-Ха и анти-II активности, концентрации ингибитора пути тканевого фактора, TFPI), рекомендованных для

препаратов группы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). На основании данных по концентрациям (активностям) с использованием валидированного приложения PKSolver для Microsoft Office Excel в рамках каждого исследования выполнен расчет основных фармакокинетических или фармакодинамических параметров.

Далее в рамках данной работы для основных параметров: максимальная концентрация или активность ($A_{\max}$ или $C_{\max}$), площадь по фармакокинетической кривой (AUC_{0-t} – от нулевого времени до времени последнего отбора крови и $AUC_{0-\infty}$ – от нулевого времени до бесконечности), отношения $C_{\max}/AUC_{0-t}$ (рекомендован только для ветеринарных препаратов) проведен расчет доверительных интервалов (ДИ) с применением нескольких алгоритмов. Для статистической обработки применены программы Microsoft Excel 2007 (США) и Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Алгоритм 1

средние значения доверительных интервалов, их точечные оценки, верхние и нижние границы оценивали по формулам 1-2 (составлены на основании рекомендаций [5, 6-8, 11]) с предварительным преобразованием данных на основе натурального логарифма.

$$ДИ_{\text{верхнее}} = \frac{GX_T}{GX_R} + t\sqrt{CKO_T^2 + CKO_R^2} \quad (1),$$

$$ДИ_{\text{нижнее}} = \frac{GX_T}{GX_R} - t\sqrt{CKO_T^2 + CKO_R^2} \quad (2),$$

где ДИ – доверительный интервал ($ДИ_{\text{верхнее}}$ – верхняя граница, $ДИ_{\text{нижнее}}$ – нижняя граница),

GX_T и GX_R – средние геометрические значения логарифмически преобразованных данных фармакокинетического параметра ($A_{\max}$ или $C_{\max}$, AUC, $C_{\max}/AUC_{0-t}$) для препаратов Т и R;

t – t-критерий Стьюдента (определён с помощью программы Statistica 10.0 для числа степеней свободы $f=n_T+n_R-2$ и доверительной вероятности 90%);

CKO_T и CKO_R – среднеквадратичные отклонения логарифмически преобразованных данных фармакокинетического параметра ($A_{\max}$ или $C_{\max}$, AUC, $C_{\max}/AUC_{0-t}$) для препаратов Т и R.

Алгоритм 2

наиболее близкий к описанию Решения № 85 и сопутствующих публикаций [5, 6-8] (с логарифмированием и последующим обратным преобразованием):

- определяли суммарную ошибку (MSE, для логарифмически преобразованных данных проводили сравнение исследуемых фармакокинетических параметров с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с учетом факторов индивидуума, препарата, последовательности, периода в программе Statistica, Mean effects ANOVA);

- определяли среднее значение ДИ ($GX_T - GX_R$), верхнюю и нижнюю границу в логарифмической шкале (формула 3):

$$ДИ = GX_T - GX_R \pm t_{(n_T+n_R-2)} \cdot MSE \cdot \sqrt{1/2 \cdot (1/n_T + 1/n_R)} \quad (3),$$

где ДИ – доверительный интервал,

GX_T и GX_R – средние геометрические значения логарифмически преобразованных данных фармакокинетического параметра (C_{max} , AUC, C_{max}/AUC_{0-t}) для препаратов Т и R;

$t_{(n_T+n_R-2)}$ – t-критерий Стьюдента (для числа степеней свободы $f=n_T+n_R-2$ и доверительной вероятности 90%).

- затем проводили экспонирование (преобразование обратное логарифмированию, например, $ДИ=e^{(GX_T-GX_R)}$) и определяли среднее значение, верхнюю и нижнюю границы ДИ.

Выполнено сопоставление полученных результатов на примере нескольких исследований БЭ препаратов для медицинского применения у человека и препаратов для ветеринарного применения.

На примере исследования с кодом БЭК 1.14/23 рассмотрены еще два алгоритма.

Алгоритм 3

предусмотрен Приказом №101:

- оценивали нижнюю и верхнюю границу 90% ДИ для ФК параметра для препаратов Т и R;

- оценивали отношение нижних границ 90% ДИ для ФК параметра для препаратов Т и R ($ДИ_{нижнее\ T} / ДИ_{нижнее\ R}$);

- оценивали отношение верхних границ 90% ДИ для ФК параметра для препаратов Т и R ($ДИ_{верхнее\ T} / ДИ_{верхнее\ R}$).

Рассмотрен только на примере исследования по БЭК 1.14/23 в варианте без логарифмирования (3А) и после логарифмического преобразования данных (3Б).

Алгоритм 4

на основании расчета среднего геометрического отношений ФК параметра для препаратов Т и R, т.е. сначала рассчитывали отношение ФК параметра для каждого индивидуума/добровольца, затем среднее геометрическое полученной выборки и далее 90%

ДИ. Рассмотрен только на примере исследования по БЭК 1.14/23 в варианте без логарифмирования (4А) и после логарифмического преобразования данных (4Б). Вариант 4А применен авторами [12].

Результаты и обсуждение. В таблицах 1 и 2 сведены результаты расчета ДИ, полученные на основании разных алгоритмов расчета. На примере нескольких схожих исследований препаратов группы НМГ (таблица 1), предполагающих не определение содержания действующего вещества сравниваемых препаратов, а оценку фармакодинамических показателей – анти-Ха, анти-Па активности и концентрации TFPI, можно сопоставить два основных алгоритма расчета ДИ (1 и 2). В исследованиях ЭК 15/19, 40/20 и 2/21 (данные не включены в таблицу для облегчения ее восприятия) для двух путей введения (подкожного и внутривенного) и показателей (анти-Ха и содержание TFPI) рассматриваемые алгоритмы позволили получить близкие значения ДИ и сделать единообразный вывод о соответствии сравниваемых препаратов гипотезе об их биоэквивалентности. Для показателя анти-Па ситуация кардинально отличалась – в большинстве случаев способ 1 позволил признать препараты биоэквивалентными, а способ 2 приводил к противоположному выводу. Вероятно, такие различия оценок ДИ связаны с отсутствием выраженного изменения анти-П активности после введения исследуемых препаратов, его колебаниями вокруг одного среднего уровня [13]. Отметим, что для подкожного введения различия между результатами оценки ДИ по рассмотренным алгоритмам представляются более выраженными, чем для внутривенного пути введения. Кроме того, алгоритм 2, который представляется наиболее соответствующим регуляторным документам [4, 5], в большинстве случаев не подтвердил гипотезы об эквивалентности сравниваемых препаратов по анти-П активности. Таким образом, формально возможный расчет фармакокинетических параметров и применение критерия оценки БЭ на основании ДИ для анти-Па активности приведет к отклонению (отказе в регистрации) тестируемого (разрабатываемого) препарата (в то время, как схожее отсутствие отклика по анти-Па активности после введения исследованных препаратов не противоречит предположению об их эквивалентности [13]). Совокупность полученных данных, включая сопоставление алгоритмов расчета ДИ, косвенно подтверждала нецелесообразность применения данного показателя для сопоставления эквивалентности на основании ДИ фармакокинетических (фармакодинамических) параметров по анти-Па активности.

Таблица 1

90% доверительные интервалы отношения средних геометрических значений основных фармакокинетических параметров для препаратов группы НМГ, полученные с использованием логарифмически преобразованных данных и различных алгоритмов расчета

Тест-система, путь введения	Аналит	Параметр	Алгоритм	ДИ _{нижнее}	ДИ _{верхнее}
ЭК 15/19 Добровольцы, подкожно	1 (анти-Ха)	$A_{\max}^1$	1	0,9179	1,0771
			2	0,9558	1,0118
		AUC_{0-t}	1	0,9876	1,1879
			2	1,0827	1,1523
		$AUC_{0-\infty}$	1	0,9657	1,1667
			2	1,0564	1,1320
	2 (анти-Па) ²	$A_{\max}^1$	1	0,8426	1,0940
			2	0,7420 ⁶	0,9727
		$AUC_{0-t}^{1,3}$	1	0,7684 ⁶	1,1279
			2	0,5687 ⁶	0,8725
	3 (TFPI)	$C_{\max}$	1	0,9401	1,0978
			2	1,0631	1,0990
		AUC_{0-t}	1	0,8949	1,1029
			2	0,9476	1,0411
		$AUC_{0-\infty}$	1	0,8692	1,0960
			2	0,8508	0,9529
ЭК 40/20 Добровольцы, внутривенно	1 (анти-Ха)	$A_{\max}$	1	1,0384	1,1687
			2	1,0238	1,0655
		AUC_{0-t}	1	0,9961	1,1594
			2	1,0889	1,1707
		$AUC_{0-\infty}$	1	0,9272	1,1309
			2	0,9732	1,1373
	2 (анти-Па) ²	$A_{\max}^1$	1	0,8910	1,1102
			2	0,9120	1,1031
		$AUC_{0-t}^{1,3}$	1	0,8483	1,1562
			2	0,7917 ⁶	1,3001 ⁶
	3 (TFPI)	$C_{\max}$	1	0,9063	1,0497
			2	0,8735	0,8936
		AUC_{0-t}	1	0,9123	1,0573
			2	0,8882	0,9346
		$AUC_{0-\infty}$	1	0,9157	1,0569
			2	0,8912	0,9461
ЭК 2/21 Добровольцы, подкожно	2 (анти-Па) ²	$A_{\max}^1$	1	0,8558	1,1427
			2	0,8690	1,1427
		$AUC_{0-t}^{1,3}$	1	0,7632 ⁶	1,2459
			2	0,7835 ⁶	1,3548 ⁶
ЭК 2/21 Добровольцы, внутривенно	2 (анти-Па) ²	$A_{\max}^1$	1	0,9228	1,1450
			2	1,1536	1,2271
		AUC_{0-t}^1	1	0,9137	1,2059

Литературные данные (презентация к работе [13]) Добровольцы, путь введения не указан (судя по ФК кривым не внутривенно, значит подкожно)	1 (анти-Ха)	AUC _{0-∞} ¹	2	1,2276	1,7320 ⁶
			1	0,8694	1,2138
			2	0,9150	1,9450 ⁶
		A _{max}	1	0,9875	1,0241
			2 ⁴	1,0325	1,0464
			4A ⁵	0,9463	1,1552
			4Б	1,0236	1,0544
		AUC _{0-t}	1	0,9390	0,9738
			2 ⁴	0,9312	0,9442
			4A ⁵	0,8663	1,0251
			4Б	0,8620	1,0116
		AUC _{0-∞}	1	0,9467	1,0005
			2 ⁴	0,9655	0,9797
			4A	0,8935	1,0753
			4Б	0,8857	1,0603

Примечание – ¹ – для предотвращения получения отрицательных значений при логарифмировании значения домножены на 1000 (соответствует изменению порядка единиц измерения параметра, например, для концентраций переводу из мкг/мл в нг/мл и т.п.);

² – корректность расчета и сопоставления ФК параметров, а, следовательно, и ДИ сомнительна, поскольку наблюдаемые изменения носили характер колебаний вокруг одного (базового уровня); целесообразность сопоставления БЭ по этому параметру дискуссионна;

³ – на основании полученных данных с помощью использованного в работе ПО (валидированного приложения PKSolver для Microsoft Office Excel) не удалось рассчитать значения параметра AUC_{0-∞};

⁴ – т.к. в исследовании использован параллельный дизайн MSE определен с учетом только фактора препарата;

⁵ – аналогичные данные представлены в работе [13];

⁶ – не соответствует допустимым границам ДИ (0,80-1,25).

Можно предположить, что сопоставление ДИ, рассчитанных с применением разных алгоритмов, является своеобразным индикатором корректности исследования в целом. В случае корректного выполнения клинического и аналитического этапов результаты оценки ДИ будут близкими, а выводы о соответствии допустимым границам и биоэквивалентности однозначны, как в случае обработки доступных литературных данных по анти-Ха активности (из работы [12], таблица 1) и исследований ЭК 19/22, 23/22 (количественное определение действующих веществ сравниваемых препаратов выполнено «классическим» физико-химическим методом – ВЭЖХ-МС/МС, таблица 2).

В случае существенных отличий в оценках границ ДИ, обуславливающих противоречивые выводы, есть основания задуматься о возможных ошибках или проблемах, связанных с различными этапами исследования – дизайном (недостаточная выборка, выбор временных точек), особенностями аналитической части (стабильность и хранение проб, нюансы аналитической

процедуры), адекватности традиционной обработки данных (расчет ФК параметров по анти-Па активности и оценка ДИ формально возможны, но не всегда целесообразны).

Таблица 2

90% доверительные интервалы отношения средних геометрических значений основных фармакокинетических параметров для различных аналитов, полученные с использованием хроматографических методов анализа, логарифмически преобразованных данных и различных алгоритмов расчета

<i>Тест-система, путь введения</i>	<i>Параметр</i>	<i>Алгоритм</i>	<i>ДИ_{нижнее}</i>	<i>ДИ_{верхнее}</i>
ЭК 19/22 Добровольцы, перорально	$C_{\max}$	1	0,9931	1,0122
		2	1,0214	1,0235
	AUC_{0-t}	1	0,9639	0,9544
		2	0,9465	0,9544
	$AUC_{0-\infty}$	1	0,9648	1,0251
		2	0,9404	0,9542
ЭК 23/22 Добровольцы, перорально	$C_{\max}$	1	0,9758	1,0338
		2	1,0408	1,0461
	AUC_{0-t}	1	0,9785	1,0291
		2	1,0487	1,0507
	$AUC_{0-\infty}$	1	0,9556	1,0703
		2	1,1587	1,2229
БЭК 1.14/23 Кошки, Внутримышечно аналит 1	$C_{\max}$	1	0,6362 ²	0,7508 ²
		2	0,7067 ²	0,7426 ²
		3А	0,7580 ²	0,7338 ²
		3Б	0,6206 ²	0,7751 ²
		4А	0,5621 ²	0,9877
		4Б	0,4781 ²	1,006
	AUC_{0-t}	1	0,8406	0,9516
		2	0,7932 ²	0,8392
		3А	0,7821 ²	0,9095
		3Б	0,8404	0,9558
		4А	0,6379 ²	1,1150
		4Б	0,7508 ²	1,0700
	$AUC_{0-\infty}$	1	0,9023	0,9937
		2	0,8742	0,9264
		3А	0,8736	0,9513
		3Б	0,9207	0,9759
		4А	0,7291 ²	1,1400
		4Б	0,8352	1,0760
	$C_{\max}/AUC_{0-t}$	1	0,9288	1,0297
		2	0,8683	0,8906
		3А	0,8775	0,8983
		3Б	0,9766	0,9819

		4А	0,7131 ²	1,0950
		4Б	0,9449	1,0150
БЭК 1.14/23 Кошки, Внутримышечно аналит 2	$C_{\max}^1$	1	0,8812	0,9975
		2	0,6059 ²	0,7117 ²
		3А	0,6008 ²	0,7305 ²
		3Б	0,9254	0,9535
		4А	0,5015 ²	0,8741
		4Б	0,6604 ²	1,0780
	AUC_{0-t}^1	1	0,9191	1,0292
		2	0,7981 ²	0,8810
		3А	0,7801 ²	0,9082
		3Б	0,9625	0,9859
		4А	0,6604 ²	1,0780
		4Б	0,9386	1,0110
	$AUC_{0-\infty}^1$	1	0,9304	1,0220
		2	0,8088	0,8879
		3А	0,8138	0,8872
		3Б	0,9697	0,9827
		4А	0,6806 ²	1,0620
		4Б	0,9447	1,0090
	$C_{\max}/AUC_{0-t}^1$	1	0,9071	1,0222
		2	0,7513 ²	0,8100
		3А	0,7325 ²	0,8419
		3Б	0,9548	0,9746
		4А	0,6026 ²	1,0220
		4Б	0,9285	1,0002
ЭК 1.48/23 Собаки, внутримышечно	$C_{\max}$	1	0,9081	1,0353
		2	0,8706	0,9878
	AUC_{0-t}	1	0,9274	1,0097
		2	0,8741	0,9299
	$AUC_{0-\infty}$	1	0,9545	1,0587
		2	0,8562	1,0952
	$C_{\max}/AUC_{0-t}^1$	1	0,9492	1,0577
		2	0,9721	1,0738
ЭК 1.48/23 Собаки, внутривенно	$C_{\max}$	1	0,9776	1,0654
		2	1,0334	1,1098
	AUC_{0-t}	1	1,0092	1,1050
		2	1,1695	1,2124
	$AUC_{0-\infty}$	1	1,0019	1,1116
		2	1,1650	1,2263
	$C_{\max}/AUC_{0-t}^1$	1	1,0041	1,0881
		2	1,1309	1,1721

Примечание – ¹ – для предотвращения получения отрицательных значений при логарифмировании значения домножены на 1000 (соответствует изменению порядка единиц измерения параметра, например, для концентраций переводу из мкг/мл в нг/мл и т.п.);

² – не соответствует допустимым границам ДИ (0,80-1,25, для параметра $C_{\max}/AUC_{0-t}$ – 0,75-1,33).

В случае исследования БЭК 1.14/23 сложно предположить в чем причина наблюдаемых расхождений в результатах оценки ДИ (для 1-4 алгоритмов расчета из 6 для 3-4 ФК параметров аналитов 1 и 2, таблица 2). Возможно, рекомендуемое для ветеринарных препаратов число животных в группе (не менее 6 животных в группе), даже в случае перекрёстного дизайна (т.е. получения 12 законченных случаев), не обеспечивает объем выборки, достаточный для адекватной статистической обработки. Однако пути обоснования и целесообразность увеличения выборки и/или повторения/расширения исследования (заведомо или в случае получения такого рода результатов) требуют отдельного обсуждения и анализа с точки зрения этических принципов, ресурсных затрат (время, стоимость исследований, в том числе с учетом потенциального использования дорогостоящих, крупных или экзотических биологических видов в качестве тест-систем – например, обезьяны, крупный рогатый скот и др.). Вместе с тем, нельзя исключить и ключевую причину несоответствия ДИ рекомендуемым диапазонам – различия в сравниваемых препаратах, не позволяющие признать препараты эквивалентными на основании полученных данных (например, для параметра C_{max} аналита 1 об этом свидетельствовали все 6 апробированных алгоритмов расчета ДИ). В такой ситуации для регистрации разрабатываемого препарата может быть рекомендована его доработка, новое исследование БЭ и/или дополнение регистрационного досье данными по эффективности и безопасности предлагаемого лекарственного средства для ветеринарного применения.

На примере этого же исследования (БЭК 1.14/23, таблица 2) дополнительно рассмотрены алгоритмы 3 (присутствует в регуляторном документе по ветеринарным препаратам) и 4 (судя, по представленным авторами данным, использован в работе [12]). Оба алгоритма противоречат/не соответствуют ключевому документу по оценке БЭ [5], поэтому их применения, по-видимому следует избегать.

Для исследования БЭК 1.48/23, включавшего оценку БЭ препаратов для ветеринарного применения при двух путях введения (внутривенном и внутримышечном), с применением двух ключевых алгоритмов расчета ДИ получены близкие результаты, свидетельствовавшие об эквивалентности сравниваемых препаратов и подтверждавшие, таким образом, взаимную корректность апробированных алгоритмов.

Заключение. Сопоставление возможных способов расчета ДИ для оценки БЭ воспроизведённых ЛПП показало, что наиболее соответствующим современным регуляторным документам и корректным моделям статистической обработки данных для исследований такого рода является алгоритм, основанный на применении логарифмического

преобразования ФК параметров, оценке суммарной ошибки наиболее значимых факторов (индивидуума, препарата, последовательности, периода) и обратного преобразования оценок границ ДИ.

Список литературы

1. Соколов А.В. Оригинальные препараты и дженерики: качество, возможные пути решения проблемы. Политика и управление в здравоохранении. 2012; 3: 52-56.
2. Рынок дженериков. Тенденции и перспективы. Available at: <https://farmedinstvo.info/news/novosti-roznitsy/rynok-dzhenerikov-tendentsii-i/>
3. Форум Лекарственная безопасность. От инноваций до дженериков: новые перспективы. Available at: <https://forumspsb.com/archive/2022/programme/drug-security-forum/98254/>
4. Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. В кн.: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М: Гриф и К; 2013: 174–200.
5. Решение Совета ЕЭК № 85 «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского Экономического Союза» от 03.11.16.
6. Бондарева И.Б. Статистический анализ данных исследований биоэквивалентности. Клиническая фармакокинетика. 2004; 1: 14-22.
7. Драницына М.А., Захарова Т.В., Ниязов Р.Р. Свойства процедуры двух односторонних тестов для признания биоэквивалентности лекарственных препаратов. Ремедиум. 2019; 3: 40-47.
8. Ромодановский Д.П. Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов. Диссертация на соискание степени д-ра мед. наук. Ярославль, 2020.
9. Сычёв К. Оформление методик высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в соответствии с международными рекомендациями. Аналитика. 2012; 2(3): 60-66.
10. ОФС.1.2.1.2.0001 «Хроматография». Государственная Фармакопея Российской Федерации. XV изд, М.: МЗ РФ. 2023 Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza/khromatografiya/>

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2002.

12. Добровольский А.В. Частные требования к программе доклинических и клинических исследований отдельных групп биоаналогичных лекарственных препаратов (на примере низкомолекулярных гепаринов). Современные подходы к экспертизе и регистрации лекарственных средств (РегЛек-2022). Материалы научно-практической конференции. Москва, 26-29.04.2022. М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2022: 18. Available at: https://www.regmed.ru/upload/iblock/7ea/g84crpn0tr2k3bhemadxsm0y637h7wcg/Dobrovolsky_A_V_p.pdf

13. Косман В.М., Карлина М.В., Фаустова Н.М., Ежова Е.А., Котельникова И.Г., Макаров В.Г., Макарова М.Н. Особенности проведения биоаналитической части исследования эквивалентности биоаналогичного препарата надропарина кальция. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2023; 13(1): 89-103. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-406>

References

1. Sokolov A.V. Original'nye preparaty i dzheneriki: kachestvo, vozmozhnye puti resheniya problemy [Original drugs and Generics: Quality, the Possible Methods of Solution of the Problem]. Politika i upravlenie v zdavoohranenii [Policy and management in healthcare]. 2012; 3: 52-56. (in Russian)

2. Rynok dzhenerikov. Tendencii i perspektivy [Generic drug market. Trends and prospects]. Available at: <https://farmedinstvo.info/news/novosti-roznitsy/rynok-dzhenerikov-tendentsii-i/> (in Russian)

3. Forum Lekarstvennaya bezopasnost'. Ot innovacij do dzhenerikov: novye perspektivy [Drug Security Forum. From Innovations to Generics: New Prospects]. Available at: <https://forumspb.com/archive/2022/programme/drug-security-forum/98254/> (in Russian)

4. Izuchenie bioekvivalentnosti vosproizvedennyh lekarstvennyh sredstv. V kn.: Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv [Bioequivalence study of generic medicinal products. In the book: Guidelines for the examination of medicinal products]. T. 1. M: Grif i K; 2013: 174–200. (in Russian)

5. Reshenie Soveta EEK № 85 «Pravila provedeniya issledovanij bioekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov v ramkah Evrazijskogo Ekonomicheskogo Soyuz» ot 03.11.16 [Decision

of the EEC Council No. 85 "Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the Eurasian Economic Union" from 03.11.16]. (in Russian)

6. Bondareva I.B. Statisticheskij analiz dannyh issledovanij bioekvivalentnosti [Statistical analysis of bioequivalence studies]. Klinicheskaya farmakokinetika [Clinical pharmacokinetics]. 2004; 1: 14-22. (in Russian)

7. Dranicyna M.A., Zaharova T.V., Niyazov R.R. Svoystva procedury dvuh odносторонних testov dlya priznaniya bioekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov [Properties of the two one-sided tests procedure for the bioequivalence assessment of medicinal products]. Remedium [Remedium]. 2019; 3: 40-47. (in Russian)

8. Romodanovskij D.P. Razrabotka trebovanij dlya ocenki farmakokinetiki sinteticheskikh preparatov v ramkah koncepcii terapevticheskoy ekvivalentnosti osobyh kategorij lekarstvennyh preparatov [Development of requirements for evaluation of pharmacokinetics of synthetic drugs within the framework of the concept of therapeutic equivalence of special categories of drugs]. Dissertaciya na soiskanie stepeni d-ra med. nauk [Doctor of science degree dissertation]. YAroslavl', 2020 (in Russian)

9. Sychyov K. Oformlenie metodik vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii (VEZHKh) v sootvetstvii s mezhdunarodnymi rekomendatsiyami [Preparation of high performance liquid chromatography (HPLC) methods in accordance with international recommendations]. Analitika [Analytics]. 2012; 2(3): 60-66. (in Russian)

10. OFS.1.2.1.2.0001 «Hromatografiya». Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii [OFS.1.2.1.2.0001 "Chromatography." State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. XV izd., M.: MZ RF. 2023. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza/khromatografiya/> (in Russian)

11. Rebrova O.YU. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA applications]. M.: MediaSfera. 2002. (in Russian)

12. Dobrovol'skij A.V. CHastnye trebovaniya k programme doklinicheskikh i klinicheskikh issledovanij otдел'nyh grupp bioanalogichnyh lekarstvennyh preparatov (na primere nizkomolekulyarnykh geparinov) [Particular requirements for the program of preclinical and clinical studies of individual groups of biosimilar drugs (for example, low molecular weight heparins).]. Sovremennye podhody k ekspertize i registracii lekarstvennyh sredstv (RegLek-2022) [Modern approaches to the examination and registration of medicines (RegLek-2022)]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii. Moskva, 26-

29.04.2022. М.: FGBU «NCESMP» Minzdrava Rossii, 2022: 18. Available at: https://www.regmed.ru/upload/iblock/7ea/g84crpn0tr2k3bhemadxsm0y637h7wcg/Dobrovolsky_AV_p.pdf (in Russian)

13. Kosman V.M., Karlina M.V., Faustova N.M., Ezhova E.A., Kotel'nikova I.G., Makarov V.G., Makarova M.N. Osobennosti provedeniya bioanaliticheskoy chasti issledovaniya ekvivalentnosti bioanalogichnogo preparata nadroparina kal'ciya [Considerations for the Bioanalytical Part of Equivalence Studies of Biosimilar Nadroparin Calcium]. Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennyh sredstv [Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation]. 2023; 13(1): 89-103. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-406> (in Russian)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Косман Вера Михайловна - кандидат фармацевтических наук, руководитель химико-аналитической лаборатории, АО "НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский район, г.п. Кузьмолровский, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация, e-mail: kosman.vm@doclinika.ru, ORCID 0000-0001-9690-1935; SPIN: 1613-1036

Карлина Марина Валерьевна – кандидат биологических наук, руководитель отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств, АО "НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский район, г.п. Кузьмолровский, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация, e-mail: karlina.mv@doclinika.ru, ORCID 0000-0002-6292-8934; SPIN: 7704-5117

Information about the authors

Kosman Vera M. – PhD, head of analytical laboratory, «RMC «HOME OF PHARMACY», 3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation, e-mail: kosman.vm@doclinika.ru, ORCID 0000-0001-9690-1935; SPIN: 1613-1036

Karlina Marina V. – PhD, head of department of technology, kinetics and analysis of drugs, «RMC «HOME OF PHARMACY», 3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation, e-mail: karlina.mv@doclinika.ru, ORCID 0000-0002-6292-8934; SPIN: 7704-5117

Статья получена: 09.12.2024 г.
Принята к публикации: 25.06.2025 г.