

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-33-38

РЕКОМЕНДАЦИИ К ДИЗАЙНУ И ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, А. Л. Хохлов, А. Н. Мирошников

Представлены результаты ретроспективного фармакокинетического анализа исследований биоэквивалентности периндоприла, рамиприла, фозиноприла и эналаприла, представляющих собой пролекарства, а также каптоприла и лизиноприла, не являющихся пролекарствами. Показано, что препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) не демонстрируют высокую внутрииндивидуальную вариабельность в исследованиях биоэквивалентности, вне зависимости от принадлежности к пролекарствам. На основании проведенного анализа даны рекомендации в отношении дизайна и оценки результатов исследований биоэквивалентности ингибиторов АПФ, а также приведены рекомендации по количественному определению размера выборки, основанного на полученных значениях коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности по каждому из рассмотренных наименований.

Ключевые слова: биоэквивалентность, внутрииндивидуальная вариабельность, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным FDA (США), в группе ингибиторов АПФ (иАПФ) выявлялись стабильно высоко вариабельные или погранично высоко вариабельные лекарственные препараты [12]. Высоковариабельные лекарственные препараты (ЛП) демонстрируют коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности для параметра $C_{\max}$ и/или AUC превышающий 30 % [11, 14, 18]. Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности определяется на основании остаточной вариабельности после дисперсионного анализа (Analysis of variance – ANOVA), выраженной в среднеквадратичной ошибке (MSE) [10, 20]. Для стабильно высоковариабельных ЛП характерен коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности более 30 % в подавляющем количестве исследований в рамках одного наименования. У погранично высоковариабельных ЛП – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности более 30% не во всех исследованиях, но большинстве, что приводит к тому, что среднее значение данного коэффициента по всем исследованиям в рамках одного наименования равно или превышает значение 30%. Среди иАПФ отнесенных к стабильно высоковариабельным или погранично высоковариабельным все являлись пролекарствами и метаболизировались путем первичного прохождения через печень с образованием активных метаболитов [12].

Для воспроизведенных ЛП, обладающих высокой вариабельностью, предъявляют особые требования к оценке их биоэквивалентности по отношению к референтным препаратам [15 – 17]. Исследования должны быть проведены с полным или не полным повторным перекрестным дизайном, т.е. с 3 или 4 периодами и возможностью масштабирования границ биоэквивалентности для параметра $C_{\max}$ и/или AUC на основании данных вариабельности референтного препарата. Стоит отметить, что Европейский регулятор обращения ЛП допускает масштабирование только для параметра $C_{\max}$. Американский регулятор разрешает масштабировать границы признания биоэквивалентности для обоих параметров. Данный дизайн исследований позволяет значительно сократить размер выборки для исследований [13, 19].

Аналогичные требования и рекомендации изложены в российских документах и документах Евразийского экономического союза [1, 8, 9].

С целью выявления высоковариабельных ЛП из группы иАПФ, а также разработки рекомендаций к дизайну и оценке исследований биоэквивалентности был проведен ретроспективный анализ результатов исследований иАПФ являющихся пролекарствами (периндоприл, рамиприл, фозиноприл, эналаприл), и не являющихся пролекарствами – (каптоприл и лизиноприл).

По данным результатов ретроспективного анализа получены значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности $C_{\max}$ и AUC не превышающие 30% для всех рассмотренных наименований ЛП.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты 87 исследований биоэквивалентности воспроизведённых ЛП из группы иАПФ. Все исследования были выполнены с простым

¹ ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2.

² ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

перекрестным дизайном в двух периодах, двух последовательностях, при однократном приеме исследуемого и референтного ЛП. В анализ были включены 6 наименований иАПФ, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации – каптоприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл и эналаприл. Прочие иАПФ практически не представлены в России, поэтому их анализ не проводился.

В ретроспективный анализ фармакокинетики включены данные концентраций иАПФ 1965 субъектов, т.е. в анализ вошли 7860 наборов данных параметра C_{max} и параметра AUC_{0-t} (площадь под кривой “концентрация время” в интервале времени от 0 до времени забора крови с определяемой концентрацией вещества) для исследуемого и референтного ЛП. AUC_{0-t} рассчитывали методом трапеций. Фармакокинетические параметры были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (ANOVA). В дисперсионный анализ были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: “последовательность”, “добровольцы”, “период”, “препарат”. На основании полученных значений среднеквадратичной ошибки были рассчитаны значения коэффициента CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} . Было рассчитано взвешенное среднее значений CV_{intra} исследований для C_{max} и AUC_{0-t} по каждому наименованию иАПФ. Расчеты фармакокинетических параметров, CV_{intra} были проведены с использованием программ SSPS Statistics v. 25. и Microsoft Office Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Каптоприл

Каптоприл – селективный конкурентный иАПФ первого поколения. Его активность обусловлена ис-

ходным соединением. При приеме внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), максимальная концентрация достигается в течение 30 – 90 мин, период полувыведения составляет 2 – 3 ч. Метаболиты не обладают активностью [3].

Проанализированы результаты 10 исследований биоэквивалентности каптоприла. В таблице 1 приведены результаты ретроспективного анализа фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} препаратов каптоприла с целью определения их внутрииндивидуальной вариабельности. Показано, что ни в одном из исследований каптоприла не была обнаружена высокая вариабельность C_{max} и AUC_{0-t} .

Результаты оценки взвешенного среднего значения CV_{intra} (“пулированного” значения CV_{intra}) 10 исследований каптоприла показали, что значение для C_{max} составило 0,1328 (верхняя граница доверительного интервала 0,1386), для AUC_{0-t} составило 0,1398 (верхняя граница доверительного интервала 0,1458).

Таблица 2. Внутрииндивидуальная вариабельность лизиноприла

№	Количество субъектов	MSE AUC_{0-t} ($CV_{intra}, \%$)	MSE C_{max} ($CV_{intra}, \%$)
1	18	0,022 (14,92)	0,014 (11,89)
2	18	0,023 (15,11)	0,011 (10,40)
3	24	0,037 (19,39)	0,041 (20,40)
4	18	0,202 (47,27)	0,162 (41,90)
5	18	0,025 (15,86)	0,023 (15,24)
6	34	0,072 (27,31)	0,073 (27,58)
7	24	0,051 (22,81)	0,064 (25,65)
8	18	0,062 (25,27)	0,033 (18,37)
9	24	0,015 (12,17)	0,009 (9,28)
10	18	0,019 (13,73)	0,017 (12,98)
11	18	0,016 (12,85)	0,017 (13,04)
12	25	0,037 (19,28)	0,047 (21,84)
13	32	0,042 (20,72)	0,044 (21,30)
14	18	0,014 (11,69)	0,022 (14,94)
15	18	0,005 (6,73)	0,027 (16,70)
16	18	0,022 (14,95)	0,020 (14,07)
17	36	0,030 (17,54)	0,034 (18,66)
18	18	0,045 (21,36)	0,047 (21,94)
19	24	0,033 (18,26)	0,027 (16,46)
20	18	0,049 (22,37)	0,047 (21,91)
21	18	0,046 (21,63)	0,023 (15,37)
22	18	0,005 (6,73)	0,027 (16,70)
23	18	0,061 (25,07)	0,050 (22,67)
24	24	0,048 (22,28)	0,035 (18,92)
25	18	0,073 (27,53)	0,085 (29,85)
CV pooled, % (верхняя граница ДИ)		20,75 (21,23)	20,39 (20,87)

Примечание: MSE –среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой “концентрация время” в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное (“пулированное”) значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 1. Внутрииндивидуальная вариабельность каптоприла

№	Количество субъектов	MSE AUC_{0-t} ($CV_{intra}, \%$)	MSE C_{max} ($CV_{intra}, \%$)
1	12	0,007 (8,57)	0,020 (14,17)
2	18	0,015 (12,11)	0,019 (13,88)
3	18	0,043 (20,98)	0,046 (21,62)
4	18	0,009 (9,45)	0,014 (11,85)
5	12	0,020 (14,23)	0,019 (14,02)
6	18	0,011 (10,70)	0,009 (9,73)
7	18	0,022 (15,06)	0,031 (17,70)
8	18	0,009 (9,31)	0,014 (11,89)
9	18	0,011 (10,67)	0,012 (10,87)
10	18	0,025 (15,76)	0,010 (9,89)
CV pooled, % (верхняя граница ДИ)		13,28 (13,86)	13,98 (14,58)

Примечание: MSE –среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой “концентрация время” в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное (“пулированное”) значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, каптоприл не является высоко варибельным. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение внутрииндивидуальной варибельности 13 – 15 %.

Лизиноприл

Лизиноприл – иАПФ третьего поколения, не является пролекарством, как и каптоприл. Время достижения максимальной концентрации в среднем составляет 7 ч. Лизиноприл не подвергается метаболизму. Период полувыведения при многократном приеме составляет 12,6 ч [2]. В таблице 2 приведены данные оценки внутрииндивидуальной варибельности параметров $C_{\max}$ и AUC_{0-t} 25 исследований биоэквивалентности лизиноприла. Показано, что только в 1 случае была выявлена высокая внутрииндивидуальная варибельность $C_{\max}$ и AUC_{0-t} .

На основании полученных данных можно сделать вывод об отсутствии высокой внутрииндивидуальной варибельности лизиноприла. Результаты “пулирования” данных 25 исследований лизиноприла показали, что значение внутрииндивидуальной варибельности $C_{\max}$ составило 0,2075 (верхняя граница доверительного интервала 0,2123) и внутрииндивидуальной варибельности AUC_{0-t} составило 0,2039 (верхняя граница доверительного интервала 0,2087), что говорит о том, что для расчета размера выборки в исследования биоэквивалентности, следует ориентироваться на значе-

ние коэффициента внутрииндивидуальной варибельности 20 – 21 %.

Периндоприл

Периндоприл является пролекарством, его активный метаболит – периндоприлат. Максимальная концентрация периндоприла в крови достигается через 1 ч, периндоприлата – через 3 – 4 ч; период полувыведения периндоприла 1 ч, периндоприлата 3 – 5 ч [5]. В 19 проанализированных исследованиях периндоприла только в 1 исследовании была продемонстрирована высокая внутрииндивидуальная варибельность по активному метаболиту для параметра $C_{\max}$.

Результаты “пулирования” данных 19 исследований показали, что значение внутрииндивидуальной варибельности $C_{\max}$ периндоприла составило 0,1248 (верхняя граница доверительного интервала 0,1283), внутрииндивидуальной варибельности AUC_{0-t} – 0,1955 (верхняя граница доверительного интервала 0,2010). Для периндоприлата соответствующие значения составили 0,1427 (0,1462) и 0,1898 (0,1945). Таким образом можно судить о том, что препараты периндоприла не обладают высокой внутрииндивидуальной варибельностью. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной варибельности 19 – 20 %.

Таблица 3. Внутрииндивидуальная варибельность периндоприла и периндоприлата

№	Количество субъектов	Периндоприл		Периндоприлат	
		MSE AUC_{0-t} , (CV_{intra} , %)	MSE $C_{\max}$, (CV_{intra} , %)	MSE AUC_{0-t} , (CV_{intra} , %)	MSE $C_{\max}$, (CV_{intra} , %)
1	18	0,005 (7,18)	0,012 (10,89)	0,017 (13,21)	0,017 (13,25)
2	18	0,010 (10,12)	0,013 (11,38)	0,016 (12,64)	0,019 (13,85)
3	42	0,014 (11,76)	0,044 (21,10)	0,012 (10,85)	0,078 (28,55)
4	36	0,011 (10,60)	0,028 (16,92)	0,030 (17,35)	0,034 (18,70)
5	18	0,019 (13,78)	0,013 (11,34)	0,016 (12,64)	0,019 (13,85)
6	22	0,013 (11,50)	0,045 (21,50)	0,011 (10,47)	0,014 (11,88)
7	18	НД	НД	0,017 (13,14)	0,019 (13,68)
8	18	НД	НД	0,032 (18,03)	0,003 (5,44)
9	34	0,008 (8,80)	0,038 (19,59)	0,004 (6,68)	0,009 (9,64)
10	31	0,008 (8,73)	0,045 (21,39)	0,008 (9,21)	0,025 (15,78)
11	28	0,015 (12,22)	0,052 (23,20)	0,015 (12,22)	0,052 (23,20)
12	28	0,010 (9,93)	0,032 (18,08)	0,010 (9,93)	0,032 (18,08)
13	18	НД	НД	0,050 (22,66)	0,003 (5,64)
14	18	0,041 (20,36)	0,017 (12,93)	0,041 (20,36)	0,017 (12,93)
15	18	НД	НД	0,038 (19,70)	0,019 (13,71)
16	24	НД	НД	0,009 (9,59)	0,035 (18,95)
17	40	0,036 (19,25)	0,062 (25,20)	0,036 (19,25)	0,062 (25,20)
18	24	0,011 (10,51)	0,041 (20,52)	0,023 (15,17)	0,019 (13,81)
19	24	НД	НД	0,019 (13,89)	0,108 (33,84)
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		12,48 (12,83)	19,55 (20,10)	14,27 (14,62)	18,98 (19,45)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой “концентрация время” в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной варибельности; CV_{pooled} – усредненное (“пулированное”) значение коэффициента внутрииндивидуальной варибельности; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Внутриндивидуальная вариабельность рамиприла и рамиприлата

№	Количество субъектов	Рамиприл		Рамиприлат	
		MSE AUC_{0-t} (CV_{intra} , %)	MSE C_{max} (CV_{intra} , %)	MSE AUC_{0-t} (CV_{intra} , %)	MSE C_{max} (CV_{intra} , %)
1	36	0,020 (14,31)	0,055 (23,72)	0,006 (7,95)	0,017 (13,27)
2	35	0,016 (12,54)	0,073 (27,58)	0,005 (7,31)	0,032 (18,17)
3	36	0,045 (21,53)	0,092 (31,02)	0,006 (7,54)	0,025 (15,91)
4	18	0,014 (12,11)	0,021 (14,48)	—	—
5	18	—	—	0,019 (13,97)	0,027 (16,61)
6	49	0,078 (28,50)	0,114 (34,70)	0,056 (24,04)	0,093 (31,24)
7	18	—	—	0,024 (15,54)	0,049 (22,37)
8	18	0,057 (24,25)	0,053 (23,31)	0,037 (19,32)	0,033 (18,26)
9	18	0,051 (22,94)	0,045 (21,54)	0,093 (31,14)	0,077 (28,37)
10	18	0,029 (17,40)	0,068 (26,51)	0,064 (25,65)	0,094 (31,35)
11	28	0,038 (19,71)	0,050 (22,67)	—	—
12	18	0,049 (22,34)	0,059 (24,64)	0,057 (24,22)	0,088 (30,30)
13	26	0,081 (29,10)	0,079 (28,67)	0,016 (12,81)	0,054 (23,64)
14	24	0,024 (15,67)	0,037 (19,40)	0,016 (12,79)	0,019 (14,05)
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		21,11 (21,73)	26,72 (27,53)	17,41 (17,94)	22,65 (23,34)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой “концентрация время” в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутриндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное (“пулированное”) значение коэффициента внутриндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

Рамиприл

Рамиприл является пролекарством, его активный метаболит – рамиприлат. После приема внутрь максимальная концентрация рамиприла составляет 1 ч, для рамиприлата 2 – 4 ч; период полувыведения рамиприла 5,1 ч, рамиприлата при многократном приеме составляет 13 – 17 ч [7]. Анализ 14 исследований биоэквивалентности препаратов рамиприла продемонстрировал высокую внутриндивидуальную вариабельность C_{max} рамиприла только в 2 исследованиях. Также

в одном исследовании была показана высокая внутриндивидуальная вариабельность рамиприлата была показана для параметра AUC_{0-t} в 1 исследовании, для C_{max} в 3 исследованиях (табл. 4).

Результаты “пулирования” данных 7 исследований телмисартана показали, что значение внутриндивидуальной вариабельности C_{max} составило 0,435 (верхняя граница доверительного интервала 0,448) и внутриндивидуальной вариабельности AUC_{0-t} составило 0,263 (верхняя граница доверительного интервала 0,271), что говорит о высокой внутриндивидуальной вариабельности телмисартана. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутриндивидуальной вариабельности 26 – 27 %.

Фозиноприл

Фозиноприл – иАПФ также являющийся пролекарством. Активный метаболит – фозиноприлат. Фозиноприл переходит в фозиноприлат в слизистой ЖКТ и печени вследствие чего более выражены системные концентрации фозиноприлата. Максимальная концентрация фозиноприлата в плазме крови достигается через 3 ч, период полувыведения 11,5 ч [4]. В исследованиях биоэквивалентности рекомендуется определять концентрацию фозиноприлата [22]. Анализ 9 доступных исследований биоэквивалентности фозиноприла, в которых определяли концентрацию только активного метаболита показал отсутствие высокой внутриндивидуальной вариабельности активного метаболита фозиноприла (табл. 5).

Результаты “пулирования” данных 9 исследований фозиноприла показали, что значение внутриндивиду-

Таблица 5. Внутриндивидуальная вариабельность фозиноприлата

№	Количество субъектов	MSE AUC_{0-t} (CV_{intra} , %)	MSE C_{max} (CV_{intra} , %)
1	31	0,010 (10,20)	0,012 (11,12)
2	38	0,017 (13,27)	0,019 (14,18)
3	18	0,021 (14,53)	0,016 (12,72)
4	24	0,002 (4,26)	0,001 (2,52)
5	18	0,023 (15,35)	0,029 (17,30)
6	24	0,044 (21,24)	0,029 (17,38)
7	18	0,059 (24,66)	0,049 (22,51)
8	18	0,031 (17,91)	0,047 (21,94)
9	40	0,048 (22,27)	0,042 (20,79)
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		16,89 (17,49)	16,43 (17,02)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой “концентрация время” в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутриндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное (“пулированное”) значение коэффициента внутриндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

альной вариабельности $C_{\max}$ составило 0,1689 (верхняя граница доверительного интервала 0,1749) и внутрииндивидуальной вариабельности AUC_{0-t} составило 0,1643 (верхняя граница доверительного интервала 0,1702), что говорит о невысокой внутрииндивидуальной вариабельности. Для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 16 – 17 %.

Эналаприл

Эналаприл является пролекарством, его активный метаболит – эналаприлат (продукт гидролиза в печени). Время достижения $C_{\max}$ для эналаприла составляет 1 час, для эналаприлата — около 3 – 4 час. Период полувыведения эналаприлата при многократном приеме составляет 11 ч [6].

Во всех 10, вошедших в ретроспективный анализ, исследованиях биоэквивалентности определяли концентрацию активного метаболита и только в 4 исследованиях также определяли исходное соединение. Однако зарубежные руководства рекомендуют определение исходного соединения и активного метаболита. Биоэквивалентность должна оцениваться по исходному соединению [21]. Ни в одном из 10 рассмотренных исследований не наблюдалась высокая внутрииндивидуальная вариабельность эналаприла и его активного метаболита (табл. 6 и 7). Таким образом, препараты эналаприла не являются высоковариабельными.

Результаты оценки взвешенного среднего значения CV_{intra} (“пулированного” значения CV_{intra}) в 10 исследованиях эналаприла показали, что значение $C_{\max}$ эналаприлата составило 0,1513 (верхняя граница доверительного интервала 0,1573), для AUC_{0-t} эналаприлата составило 0,1592 (верхняя граница доверительного интервала 0,1655).

Таблица 6. Внутрииндивидуальная вариабельность эналаприлата

№	Количество субъектов	MSE AUC_{0-t} (CV_{intra} , %)	MSE $C_{\max}$ (CV_{intra} , %)
1	18	0,006 (7,75)	0,031 (17,74)
2	18	0,002 (4,47)	0,003 (5,48)
3	18	0,027 (16,54)	0,031 (17,74)
4	18	0,023 (15,25)	0,016 (12,69)
5	18	0,0069 (8,35)	0,016 (12,92)
6	18	0,014 (12,16)	0,011 (10,43)
7	18	0,007 (8,56)	0,020 (15,28)
8	28	0,064 (25,82)	0,057 (24,43)
9	18	0,001 (3,21)	0,058 (12,53)
10	24	0,041 (20,45)	0,025 (15,91)
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		15,13 (15,73)	15,92 (16,55)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой “концентрация время” в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное (“пулированное”) значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

“Пулирование” данных 4 исследований с оценкой эналаприла показало, что значение внутрииндивидуальной вариабельности $C_{\max}$ составило 0,15313 (верхняя граница доверительного интервала 0,1629) и внутрииндивидуальной вариабельности AUC_{0-t} составило 0,1991 (верхняя граница доверительного интервала 0,2114). Таким образом, для расчета размера выборки следует ориентироваться на значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности 19 – 21 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ результатов исследований биоэквивалентности иАПФ, показал, что в рассмотренных исследованиях не обнаружена высокая внутрииндивидуальная вариабельность, за исключением единичных случаев. Также не обнаружена более высокая вариабельность у иАПФ, являющихся пролекарствами в сравнении с иАПФ, не подвергающихся пре-системному метаболизму.

Таким образом, для иАПФ следует планировать исследования биоэквивалентности со стандартным простым перекрестным дизайном в двух периодах с двумя последовательностями приема препаратов. Подходить к выбору точек забора крови, включая длительность забора крови для достижения необходимой экспозиции, и к определению длительности периода отмывки, следует исходя из данных о времени достижения $C_{\max}$ и периоде полувыведения исходных веществ и активных метаболитов. Сведения в отношении $C_{\max}$ и периоде полувыведения по каждому наименованию рассмотренных иАПФ представлены выше.

Для иАПФ, являющихся пролекарствами, необходимо определять концентрации исходного вещества и активного метаболита, с оценкой биоэквивалентности по исходному соединению. Исключением являются препараты фозиноприла, для которых следует определять только активный метаболит.

При определении размера выборки следует ориентироваться на верхнюю границу доверительного интервала усредненных значений коэффициента внутри-

Таблица 7. Внутрииндивидуальная вариабельность эналаприла

№	Количество субъектов	MSE AUC_{0-t} (CV_{intra} , %)	MSE $C_{\max}$ (CV_{intra} , %)
5	18	0,020 (14,21)	0,029 (17,00)
8	28	0,030 (17,63)	0,046 (21,74)
9	18	0,011 (10,51)	0,023 (15,23)
10	24	0,026 (16,16)	0,049 (22,51)
CV_{pooled} , % (верхняя граница ДИ)		15,33 (16,29)	19,91 (21,14)

Примечание: MSE – среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} – площадь под кривой “концентрация время” в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; $C_{\max}$ – максимальная концентрация в крови; CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; CV_{pooled} – усредненное (“пулированное”) значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности; ДИ – доверительный интервал.

индивидуальной вариабельности, представленных для каждого наименования из рассмотренных иАПФ. Граница признания биоэквивалентности для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} должна быть в диапазоне 80 – 125 %.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава России №056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР ААА-А18-118021590049-0).

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 57679–2017. *Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов*. — Введ. 2017-09-19. — М.: Стандартинформ, 2017. — 30 с.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон®. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2018/5/15/1422707/ЛП-004817\[2018\] 0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2018/5/15/1422707/ЛП-004817[2018] 0.pdf). [cited 2021 Sem 21].
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Капотен®. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2017/7/13/1417667/П_Н013055_01\[2019\] 0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2017/7/13/1417667/П_Н013055_01[2019] 0.pdf). [cited 2021 Sem 21].
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Моноприл®. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/7/3/1458237/П_Н012700_01\[2019\] 0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/7/3/1458237/П_Н012700_01[2019] 0.pdf). [cited 2021 Sem 21].
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Престариум®. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2016/5/17/1400917/ЛСР-000257_08\[2016\] 1.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2016/5/17/1400917/ЛСР-000257_08[2016] 1.pdf). [cited 2021 Sem 21].
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Ренитек®. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/7/27/1459098/П_Н014039_01\[2019\] 0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/7/27/1459098/П_Н014039_01[2019] 0.pdf). [cited 2021 Sem 21].
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Триатце®. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/2/19/1454456/П_Н016132_01\[2019\] 0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/2/19/1454456/П_Н016132_01[2019] 0.pdf). [cited 2021 Sem 21].
8. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по экспертизе лекарственных средств*. Т. 1. Гриф и К, Москва (2013), сс. 174 – 215.].
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза”. [internet]; [cited 2019 Apr 04]. Available from: https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria_30062015_att.pdf.
10. Д. П. Ромодановский, Т. В. Еременкова, М. А. Драницына, и др. *Ведомости НЦЭСМП*, 4, 5–10 (2015).
11. I. Chung, J. Oh, S. H. Lee, et al., *Transl Clin Pharmacol.*, **26**(1), 06–09 (2018); doi: 10.12793/tcp. 2018.26.1.48.
12. B. M. Davit, D. P. Conner, B. Fabian-Fritsch, et al., *The AAPS J.*, (10), 148–156 (2008); doi: 10.1208/s12248-008-9015-x.
13. B. M. Davit, M. L. Chen, D. P. Conner, et al., *The AAPS J.*, **14**(4), 915–924 (2012); doi:10.1208/s12248-012-9406-x.
14. V. Dragojevic-Simic, A. Kovacevic, N. Rancic, et al., *Clin Ther.*, **39**(8), e15 (2017); doi:10.1016/j.clinthera.2017.05.048.
15. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations. Draft Guidance. 2014. United States Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/media/88254/download>. [cited 2021 Sem 21].
16. Guidance for Industry Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. Draft Guidance. 2013. United States Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/media/87219/download>. [cited 2021 Sem 21].
17. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/documentlibrary/Scientific guideline/2010/01/WC500070039.pdf>. [cited 2021 Sem 21].
18. Q. Kang and C. I. Vahl. *Pharm Stat.*, 16, 361–377 (2017); doi:10.1002/pst.1816.
19. D. Labes and H. Schütz, *Pharm. Res.*, 33, 2805 (2016); doi:10.1007/s11095-016-2006-1.
20. L. Tothfalusi, L. Endrenyi, and A. G. Arieta, *Clin Pharmacokin.*, **48**, 725–43 (2009); doi: 10.2165/11318040-000000000-00000.
21. Product-Specific Guidance for enalapril. United States Food and Drug Administration. Available from: http://https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Enalapril_Maleate_tab_18998_RC8-08.pdf. [cited 2021 Sem 21].
22. Product-Specific Guidance for fosinopril. United States Food and Drug Administration. Available from: http://https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Fosinopril_Sodium_tab_19915_RC5-07.pdf. [cited 2021 Sem 21].

Поступила 19.06.06

RECOMMENDATIONS FOR THE DESIGN AND EVALUATION OF THE RESULTS OF BIOEQUIVALENCE STUDIES OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

D. P. Romodanovsky¹, D. V. Goryachev¹, A. L. Khokhlov², and A. N. Miroshnikov²

¹ Federal State Budgetary Institution “Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky Boulevard, 8, p. 2, Moscow, 127051 Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, st. Revolutionary, 5, Yaroslavl, 150000 Russia

The article describes the results of retrospective pharmacokinetic analysis of the bioequivalence studies of perindopril, ramipril, fosinopril and enalapril, as prodrugs, and captopril and lisinopril, as non-prodrugs. It was shown that drugs from the group of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not demonstrate high intraindividual variability in bioequivalence studies. Based on the retrospective analysis, the article provides recommendations on the design and evaluation of the results of bioequivalence of ACE inhibitors. Particularly, the article provides recommendations to the quantitative determination of the sample size, based on the obtained values of the intraindividual variability coefficient for each of the considered drugs.

Keywords: bioequivalence; intraindividual variability; angiotensin-converting enzyme inhibitors.