

На правах рукописи



Ерёменко Наталья Николаевна

**Методологические подходы к планированию, проведению и анализу
альтернативных дизайнов исследования биоэквивалентности лекарственных
препаратов аналогов эндогенных соединений**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Ших Евгения Валерьевна

Официальные оппоненты:

Жердев Владимир Павлович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова, лаборатория фармакокинетики, главный научный сотрудник

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей и клинической фармакологией, заведующий кафедрой

Якушева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» октября 2026 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Клиническое исследование (КИ) биоэквивалентности (БЭ) в рамках действия нормативно-правовых актов Евразийского экономического союза рассматривается шире, чем в рамках национальной процедуры. В настоящее время количество альтернативных (адаптивных) дизайнов в исследованиях БЭ растет во всех странах. В РФ, по данным официального портала МЗ РФ – Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), количество одобренных протоколов БЭ с адаптивным дизайном с 2015- апрель 2026 год составило 260. В Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США, FDA, с 2006 года по 2019 год количество заявок на проведение исследований БЭ с адаптивным дизайном было подано 2829 ЛП по 281 МНН (J. Lee, et al., 2021).

В 2019 г FDA обновило Руководство по адаптивному дизайну в КИ, где рассматриваются возможные виды модификации для КИ. В 2023 г. FDA выпустило дополнение (Sun W., 2023) к проекту руководства FDA по статистическим подходам к установлению БЭ, касающееся адаптивного дизайна в КИ БЭ.

В 2026 г. Международный совет по гармонизации, ICH планирует выпустить новое руководство по планированию, проведению, анализу и интерпретации адаптивных КИ, содержащее прозрачный и согласованный набор принципов для нормативного рассмотрения данных исследований в рамках глобальной программы разработки лекарственных средств.

Преимущества адаптивного дизайна в КИ БЭ заключается в его гибкости, возможности вносить изменения в исследование на основании промежуточных результатов, например возможность пересчета размера выборки. Недостатки адаптивного дизайна в КИ БЭ заключаются в сложности планирования, необходимости четкого определения критериев для внесения изменений в исследование, в статистической сложности, потенциальном увеличении ошибок I типа из-за чего возрастает риск неправильной интерпретации данных, увеличении вероятности ложноположительных результатов. Выбор адаптивного дизайна КИ БЭ возможен для ограниченного ряда ЛП.

Актуальным является разработка алгоритма выбора альтернативных решений, по которым будут выбираться случаи обоснованного использования альтернативного (адаптивного) дизайна КИ БЭ.

Несмотря на рост количества КИ БЭ с использованием адаптивного дизайна, отсутствует систематизация и анализ имеющихся результатов проведенных КИ БЭ с использованием

адаптивного дизайна (протоколов и отчетов регистрационных КИ БЭ, которые прошли государственную экспертизу отношения ожидаемой пользы к возможному риску в ФГБУ НЦЭСМП МЗФ).

Актуальным является анализ и систематизация результатов завершенных КИ БЭ с адаптивным дизайном по следующим параметрам: метод адаптивного дизайна и использованный вид адаптаций, популяция для исследования, значения планируемого коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности CV_{intra} (на основании которого проводился расчет размера выборки) и расчетного значения CV_{intra} , значения полученных параметров фармакокинетики: C_{max} – максимальная концентрация изучаемого аналіта и $AUC(0-t)$ – площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация - время» изучаемого аналіта; отношение их средних геометрических значений изучаемых ЛП, значения 90% доверительного интервала фармакокинетических параметров C_{max} и AUC после проведения 1-ой и 94,12% доверительного интервала после проведения 2-ой (где это применимо) фаз исследования.

В связи с вышеизложенным, актуальным является создание Базы данных, содержащей сгруппированную информацию по планированию и результатам проведенных КИ БЭ ЛП, проведенных с использованием адаптивного дизайна. Используя информацию базы данных, возможно, сформулировать методологические подходы к выбору дизайна исследования для ряда МНН, основываясь на результатах уже проведенных исследований, которые прошли процедуру экспертизы в ФГБУ НЦЭСМП.

В настоящее время, в рамках действия нормативно-правовых актов Евразийского экономического союза КИ БЭ должны проводиться и для лекарственных препаратов (ЛП), которые в рамках действия 61 ФЗ регистрировались без проведения КИ, на основании фармацевтической сопоставимости. К таким ЛП, в частности, относятся ЛП-минералы, аналоги эндогенных соединений: магний, кальций, железо. В РФ данные средства относятся к ЛП, в связи с этим, для их регистрации необходимы КИ, в Европе данные средства относятся к биологически активным добавкам.

При изучении фармакокинетики ЛП – аналогов эндогенных соединений существует ряд дискуссионных вопросов, как в выборе предпочтительного альтернативного дизайна исследования, так и в выборе популяции исследования, кроме того, в открытых литературных источниках содержится ограниченная информация о ранее проведенных КИ БЭ. Отсутствие подобной информации приводит к значительным затруднениям при планировании КИ БЭ данных препаратов, в том числе при расчете достаточного количества субъектов для участия в исследовании.

Актуальным является разработка методологии проведения КИ БЭ ЛП - аналогов эндогенных соединений, выбора корректного альтернативного дизайна исследования, рациональной первичной конечной точки, популяции для исследования и количества участников, учитывая наличие эндогенного уровня минералов и ограниченные литературные данные по КИ сравнительной фармакокинетики данных ЛП. На основе анализа данных литературы целесообразно рассмотреть следующие варианты методологического подхода к выбору дизайна исследования: по фармакокинетической конечной точке с оценкой эндогенного фона; по фармакодинамической конечной точке с оценкой эндогенного фона; по фармакокинетической конечной точке с оценкой эндогенного фона, с учетом ковариат.

Таким образом:

1. разработка алгоритма выбора альтернативных решений, по которым будут выбираться случаи обоснованного использования альтернативного (адаптивного) дизайна КИ БЭ;
2. анализ и систематизация результатов завершенных КИ БЭ с адаптивным дизайном с разработкой основополагающих критериев, специфичных для адаптивного дизайна;
3. на основании данных критериев, создание базы данных, содержащей сгруппированную информацию по планированию и результатам проведенных КИ БЭ ЛП, проведенных с использованием адаптивного дизайна;
4. разработка методологии проведения КИ БЭ ЛП - аналогов эндогенных соединений (магния, кальция, железа);

представляет собой актуальную научную проблему, имеющую важное практическое значение как для фармацевтической отрасли, так и для экспертной работы и системы здравоохранения страны в целом.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день проблема выбора оптимального дизайна КИ БЭ, в том числе для ЛП - аналогов эндогенных соединений, остается недостаточно решенной. Несмотря на множество рекомендаций и разъяснительных документов, выбор адаптивного дизайна в исследованиях БЭ является ответственностью заявителя и является скорее выбором исключения.

Современные руководства официальных мировых регуляторов по проведению КИ БЭ: Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, Утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85; Investigation of bioequivalence European

Medicines Agency, 2010; Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA. Food and Drug Administration, 2013; ICH M13A Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms, 2024; ICH M13B Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms - additional strengths biowaiver, 2025, предлагают стандартные варианты перекрестного дизайна, подходящих преимущественно для ЛП, параметры фармакокинетики которых достаточно описаны в литературе, что позволяет выбрать оптимальный дизайн исследования и рассчитать необходимый объем выборки субъектов исследования.

При этом ряд ЛП не имеют в открытых литературных источниках информации о параметрах фармакокинетики, в том числе о значениях CV_{intra} для фармакокинетических показателей C_{max} и AUC, или данная информация является противоречивой, что затрудняет выбор дизайна и расчет необходимого размера выборки субъектов.

В последнее время возможность использования адаптивного дизайна в КИ обсуждается некоторыми официальными регуляторами, так на стадии обсуждения находится руководство ICH E20 - Harmonised guideline. Adaptive designs for clinical trials, посвященное адаптивному дизайну в целом. FDA в 2019 г выпустило руководство по адаптивному дизайну в КИ - Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry December 2019, а в 2021 г. Обновила руководство по исследованиям БЭ - Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA, 2021.

Однако, несмотря на значительное количество руководящих документов, четкие критерии и алгоритм выбора адаптивного дизайна в КИ БЭ на сегодняшний день отсутствуют.

Цель и задачи исследования

Разработать методологические подходы к планированию, проведению и оценке КИ БЭ с адаптивным дизайном для ЛП аналогов эндогенных соединений.

1. Выполнить контент-анализ протоколов и результатов КИ БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна в период с 2015 по 2026г. в РФ.

2. Разработать специфичные критерии и алгоритм выбора адаптивного дизайна КИ БЭ. Создать базу данных значений коэффициента вариабельности (CV_{intra}) и фармакокинетических параметров ЛП по результатам проведения экспертизы ФГБУ НЦЭСМП протоколов и отчетов завершенных КИ БЭ ЛП, проведенных с использованием адаптивного дизайна.

3. Определить оптимальный объем биофармацевтических исследований *in vitro* в зависимости от скорости высвобождения действующего вещества из лекарственной формы для

подтверждения сопоставимого профиля растворения *in vitro* и прогнозирования эквивалентности ЛП *in vivo* и выбора дизайна последующих КИ БЭ.

4. Провести систематический обзор, используя принцип PICOS, по изучению биодоступности ЛП, аналогов эндогенных соединений, содержащих магний, кальций, железо для анализа дизайнов, учета эндогенного уровня и корректировки фармакокинетических параметров в результатах КИ, опубликованных в литературе за период с 2015 по 2025 г.

5. На примере ЛП, содержащих магний разработать методологические подходы и провести исследование сравнительной биодоступности и БЭ у здоровых добровольцев с определением эндогенной концентрации. Определить характеристики модели линейной регрессии влияния эндогенного уровня магния на фармакокинетические показатели ЛП в КИ БЭ.

6. На примере ЛП, содержащих магний разработать методологические подходы и провести исследование сравнительной биодоступности (равновесная концентрация) у пациентов с ХСН с подтвержденным дефицитом магния.

7. На примере ЛП, содержащих кальций разработать методологические подходы и провести исследование терапевтической эквивалентности по фармакодинамическим конечным точкам у здоровых добровольцев.

8. На примере ЛП, содержащих сульфат железа разработать методологические подходы и провести исследование фармакокинетики у пациентов с подтвержденным дефицитом железа. Определить характеристики модели линейной регрессии влияния эндогенного уровня железа, ферритина и гепсидина на фармакокинетические показатели препаратов железа в КИ БЭ.

Научная новизна

В данной исследовательской работе на современном этапе решена научная проблема, имеющая важное значение – сформированы методологические подходы к планированию, проведению и анализу альтернативных дизайнов КИ БЭ ЛП- аналогов эндогенных соединений.

Впервые разработан алгоритм альтернативных решений, по которым будут выбираться случаи обоснованного использования альтернативного (адаптивного) дизайна КИ БЭ;

Впервые проведен анализ, систематизация результатов завершенных КИ БЭ с адаптивным дизайном и создана база данных, содержащая сгруппированную информацию по планированию и результатам проведенных КИ БЭ с адаптивным дизайном;

Впервые разработаны методологические подходы к созданию дизайна КИ БЭ по фармакокинетической конечной точке с оценкой эндогенного уровня (на примере ЛП магния);

Впервые разработаны методологические подходы к созданию дизайна КИ сравнительной фармакокинетики по фармакодинамической конечной точке с оценкой эндогенного уровня (на примере ЛП кальция);

Впервые разработаны методологические подходы к созданию дизайна КИ сравнительной фармакокинетики по фармакокинетической конечной точке с оценкой эндогенного уровня, с учетом ковариат (на примере ЛП железа).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования вносят существенный вклад в развитие методологии планирования, проведения и анализ альтернативных дизайнов исследования КИ БЭ, а также в стратегию разработки воспроизведенных ЛП, в том числе ЛП - аналогов эндогенных соединений.

Практическая значимость работы заключается в создании научно обоснованных подходов и внедрения в практику экспертной работы при проведении экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП алгоритма выбора адаптивного дизайна в КИ БЭ.

Разработанный алгоритм выбора адаптивного дизайна в КИ БЭ может использоваться при планировании стратегии и программы клинической разработки воспроизведенных ЛП, в том числе ЛП - аналогов эндогенных соединений.

Систематизированные показатели Базы данных по значению CV_{intra} позволяют обоснованно рассчитать необходимый объем выборки субъектов для КИ БЭ, что востребовано как для фармацевтической отрасли, так и для экспертной оценки регистрационных досье ЛП.

На этапе планирования КИ БЭ, с целью выбора объема биофармацевтических исследований целесообразно использовать положения Решения Совета ЕЭК N 93 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения от 26 ноября 2025 г.», в которые вошли решения Экспертной панели по биофармацевтическим исследованиям ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ, основанные на материалах диссертационного исследования.

Методология и методы исследования

Настоящая работа выполнена в соответствии с принципами и методологией доказательной медицины, с соблюдением современных требований к проведению КИ и стандартов научной обоснованности получаемых данных. В рамках диссертационного исследования использован комплексный подход, включающий информационно-аналитические,

клинические, лабораторно-инструментальные, фармакокинетические методы, что обеспечило всестороннюю оценку факторов, влияющих на рациональный выбор дизайна КИ БЭ ЛП – аналогов эндогенных соединений.

В исследовании приняли участие 132 здоровых добровольца и 92 пациента с ХСН и дефицитом магния, пациенты с железодефицитной анемией и дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний. Здоровые добровольцы принимали ЛП магния и кальция; пациенты с ХСН и дефицитом магния принимали ЛП магния; пациенты с железодефицитной анемией и дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний – принимали ЛП железа.

Проведение исследования соответствовало требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» (в редакции 2024 г.), а также действующим в Российской Федерации нормативным документам.

В фармакокинетической части исследования использовали биоаналитические методы определения концентрации активных компонентов изучаемых препаратов (для определения концентрации магния - метод атомно-абсорбционной спектроскопии, фотометрический метод, атомно-адсорбционная спектрофотометрия, для определения концентрации кальция - Оксалофталейновый метод; для определения концентрации паратиреоидного гормона - иммуноферментный анализ; концентрации железа – биохимический анализ; для определения концентрации гепсидина - твердофазный иммуноферментный анализ).

Систематические обзоры структурировали в соответствии с чек-листом PRISMA 2020.

Статистическая обработка данных включала методы параметрического и непараметрического анализа, корреляционный и регрессионный анализ для оценки предикторной значимости эндогенного фона аналитов, дисперсионный анализ (ANOVA) использовали для построения 90% доверительных интервалов.

Полученные результаты формируют научную основу для разработки практических рекомендаций по планированию, проведению и анализу альтернативных дизайнов КИ БЭ ЛП - аналогов эндогенных соединений.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовала в планировании исследования, самостоятельно проводила анализ протоколов и отчетов БЭ и создавала базу данных; участвовала в наборе биоматериала, анализе фармакокинетических характеристик, анализе и интерпретации результатов исследования.

Автором была сформирована электронная база результатов исследования, проведена статистическая обработка и сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автор самостоятельно подготовила и опубликовала основные результаты работы в научных публикациях и внедрила их в клиническую практику и образовательный процесс.

Положения, выносимые на защиту

1. Основные причины выбора адаптивного дизайна в КИ БЭ это отнесение изучаемых ЛП к новым и/или малоизученным ЛП, для которых отсутствуют данные о значениях CV_{intra} фармакокинетических параметров, необходимые для расчета размера выборки. Материалы базы данных и критерии выбора адаптивного дизайна в КИ БЭ позволяют спланировать исследования биодоступности для ряда МНН (действующих веществ), рассчитать необходимый размер выборки и обосновать выбор дизайна в КИ БЭ.

2. Анализ созданной базы данных исследований БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна, показал, что целесообразным является проведения ТСКР *in vitro* до начала КИ БЭ с адаптивным дизайном для предварительной оценки биофармацевтических рисков и оптимизации дизайна исследований КИ БЭ.

3. В КИ БЭ ЛП магния у здоровых добровольцев необходимым является предварительная оценка эндогенного уровня магния в плазме крови добровольцев на всех временных точках фармакокинетической кривой с корректировкой AUC и C_{max} . Модель линейной регрессии выявила определяющее влияние эндогенного уровня магния на C_{max} , что подтверждает необходимость корректировки фармакокинетических параметров по базовому уровню для достоверной оценки биоэквивалентности ЛП солей магния.

4. В КИ сравнительной биодоступности ЛП магния у пациентов с гипомagneмией в условиях длительной терапии, первичная конечная точка - оценка частоты достижения физиологического уровня магния в эритроцитах с предварительно установленной границей не меньшей биодоступности, обеспечивает достоверное подтверждение сопоставимой биодоступности ЛП магния оротата.

5. В КИ терапевтической эквивалентности ЛП кальция, учитывая высокий уровень эндогенных значений общего кальция, предпочтительными первичными конечными точками являются фармакодинамические конечные точки - изменение уровня паратиреоидного гормона, оценка кальциево-креатининового коэффициента, а также стандартизация добровольцев по уровню витамина D.

6. В КИ фармакокинетики ЛП железа необходимым является предварительная оценка эндогенного уровня железа в плазме крови пациенток с дефицитом железа с последующей коррекцией фармакокинетических параметров. У пациенток с ЖДА + АХЗ отмечено статистически значимое снижение биодоступности железа сульфата по сравнению с биодоступностью железа сульфата у пациенток с ЖДА. Факторами, достоверно влияющими на всасывание железа являются: эндогенный уровень железа, ферритин, гепсидин.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационного исследования «Методологические подходы к организации, проведению и анализу альтернативных дизайнов исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов аналогов эндогенных соединений» соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 6 - изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств; п 11 - исследование биоэквивалентности лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов; п. 14 - проведение метаанализа и систематического анализа; п 21 - этические и организационные аспекты проведения доклинических и клинических исследований лекарственных средств.

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Необходимая степень достоверности представленных результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством добровольцев – 132 и пациентов - 92, включенных в исследование, а также полнотой современного лабораторного и клинического обследований. Применялись современные специальные фармакокинетические методы исследования (определение концентрации в плазме крови магния, кальция и железа).

Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медикобиологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования и полученным результатам лабораторных исследований и клинического наблюдения.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 16-24 от 20.06.2024 г.

Апробация результатов состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 14.05.2026 г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 30 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 9 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts, Springer, 4 статьи в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных RSCI, 12 иных публикаций по результатам исследования, в т.ч. глава в руководстве, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 311 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, которые содержат обзор литературы, сведения о добровольцах и пациентах, методы исследования, результаты проведенных исследований и обсуждение полученного материала, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 52 таблицами, 23 рисунками. Список литературы включает 301 работу, из них 50 источников на русском языке, 251 работа – на английском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование включало биофармацевтическую часть, клиническую и фармакокинетическую части, а также исследование прогностической роли. На рисунке 1 представлена схема организации комплексного исследования.

Биофармацевтическая часть работы проводилась на базе ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ. Был проведен поиск и анализ разрешенных КИ БЭ, проведенных с адаптивным дизайном (протоколов и отчетов) в базах данных ГРЛС МЗ РФ и «Документооборот» ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ за период с 2005 по 2026 г.

Клиническая и фармакокинетическая часть работы, включая лабораторно-инструментальные и фармакокинетические биоаналитические методы исследования, проводились на клинических базах кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Все исследования одобрены МЗ РФ, Советом по этике и Локальным Этическим Комитетом. Все участники исследования подписали письменное добровольное информированное согласие.

Исследование прогностической роли. Построение линейных регрессионных моделей взаимосвязи фоновой концентрации Mg с его концентрацией после приема изучаемых препаратов, а также моделей взаимосвязи показателей сыровоточного Fe, гепсидина, ферритина и исходных значений AUC_{0-10} с соответствующими значениями AUC_{0-10} после приема препаратов Fe в КИ БЭ осуществляли с использованием статистического пакета Jamovi.

Характеристика субъектов, включенных в исследование

В КИ принимали участие 132 здоровых добровольца и 92 пациента. На рисунке 2 представлена схема деления субъектов исследования на группы.

Для расчета размера выборки использовались основные показатели: α – пороговый уровень статистической значимости, вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу (устанавливалась на уровне не более 0,05, при адаптивном дизайне на уровне 0,029); β – вероятность ошибочного принятия нулевой гипотезы об отсутствии различий, статистическая мощность теста (устанавливалась на уровне не менее 80%). В таблице 1 представлена информация по первичным и вторичным конечным точкам, по дизайнам и исследовательским гипотезам в проведенных КИ.

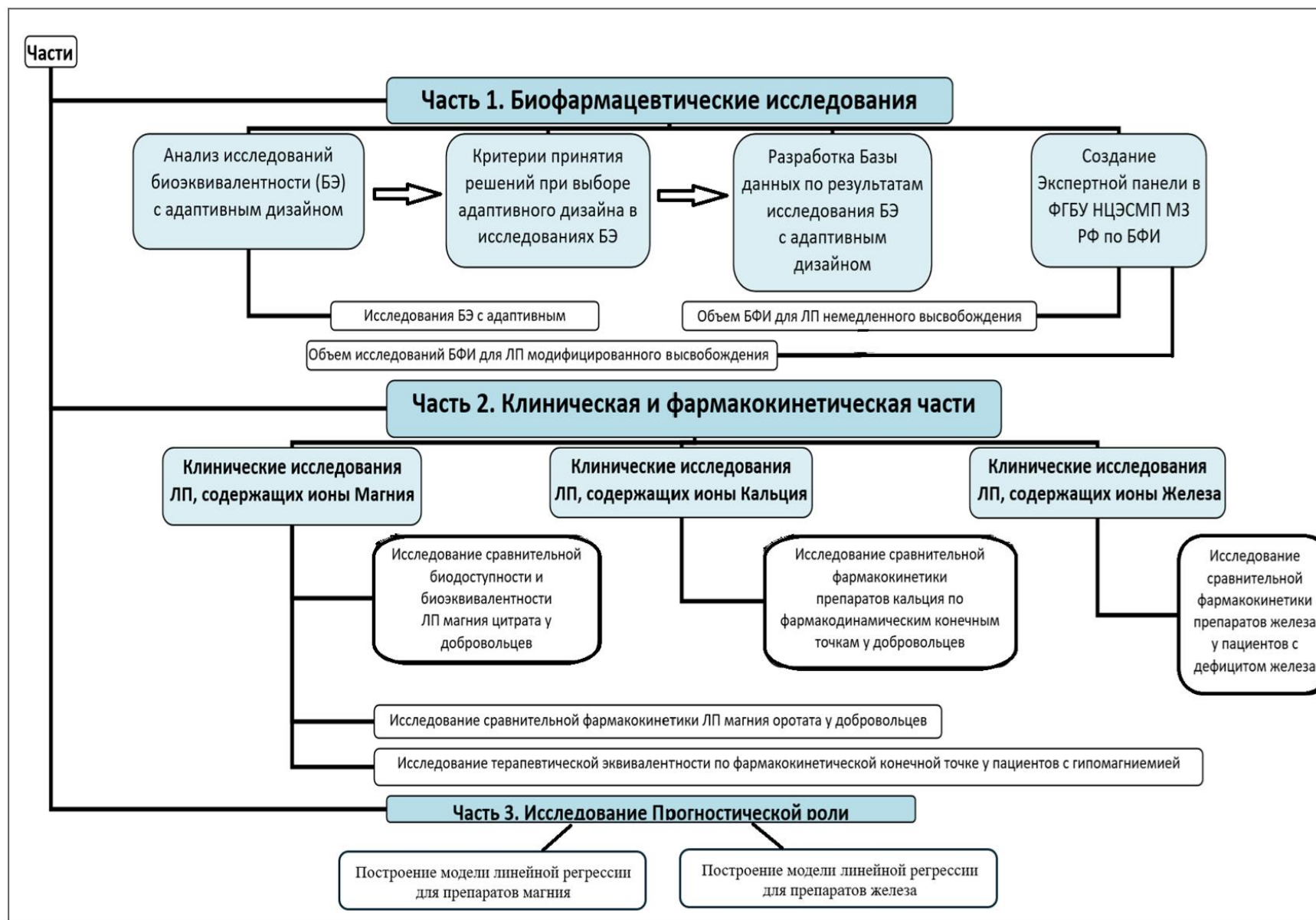


Рисунок 1 – Схема организации комплексного исследования



Рисунок 2 – Схема разделения субъектов исследования на группы

Таблица 1 - Первичные и вторичные конечные точки, дизайны и исследовательские гипотезы в проведенных КИ

ЛП	Первичные и вторичные конечные точки (ПКТ и ВКТ)	Дизайн КИ	Исследовательская гипотеза
Магний (Mg) Mg цитрат	$C_{\max}$ –Mg в цельной крови добровольца; $t_{\max}$; $AUC_{(0-12)}$ – Mg в цельной крови в интервале времени от 0 до 12 часов;	Рандомизированное, перекрестное, двухпериодное исследование биоэквивалентности изучаемых препаратов Mg у здоровых добровольцев	<i>Нулевая гипотеза (H0)</i> заключалась в отсутствии биоэквивалентности между препаратами, <i>Альтернативная гипотеза (H1)</i> : — в наличии биоэквивалентности при попадании 90% доверительного интервала для отношения геометрических средних AUC и $C_{\max}$ в пределы 80,00–125,00%.
Mg оротат (добровольцы)	$C_{\max}$ Mg в сыворотке крови добровольца; $t_{\max}$ Mg в сыворотке крови добровольца; $AUC_{(0-10)}$ Mg сыворотки в интервале времени от 0 до 10 часов.	Исследование сравнительное фармакокинетики препаратов Mg оротата у здоровых добровольцев	<i>Нулевая гипотеза (H0)</i> состояла в том, что частота достижения ПКТ при использовании исследуемого препарата в комплексной терапии ХСН будет менее чем на 20% ниже по сравнению с частотой достижения ПКТ для референтного препарата (С). H0: C-T>d
Mg оротат (пациенты)	Частота достижения физиологического уровня содержания Mg» в эритроцитах крови (1,65 -2,65 ммоль/л) по результатам лечения пациентов с исходной гипомагниемией к Визиту 5 (8 недель терапии).	Рандомизированное сравнительное исследование терапевтической эквивалентности препаратов Mg оротата с тестированием гипотезы не меньшей эффективности в параллельных группах с участием пациентов с гипомагниемией. Не меньшая эффективность подтверждена, если разница не превышала 20%.	<i>Альтернативная гипотеза (H1)</i> : заключалась в том, что частоты достижения ПКТ при использовании исследуемого препарата (Т) в комплексной терапии ХСН будет не более чем на 20% ниже по сравнению с частотой достижения ПКТ для референтного препарата (R). H1: C-T<=d
Кальций	<i>ПКТ – фармакодинамические:</i> ➤ параметры выведения Са (экскреция Са с мочой в течение 8 ч, среднее содержания Са в моче, кальциево-креатининовый коэффициент)	Рандомизированное сравнительное исследование терапевтической эквивалентности изучаемых препаратов Са с тестированием гипотезы не меньшей эффективности в перекрестных	<i>Нулевая гипотеза (H0)</i> состояла в том, что биодоступность Са из изучаемого препарата (по оценке AUC_{0-8} для концентрации Са в плазме) ниже таковой для референтного

Продолжение Таблицы 3

	➤ концентрация паратиреоидного гормона (iPTH) через два часа после приема препаратов. <i>ВКТ- фармакокинетические:</i> $AUC_{(0-8)}$ – общего Са сыворотки в интервале времени от 0 до 8 часов; C_{max} – общего Са сыворотки.	группах с участием здоровых добровольцев. Не меньшая эффективность подтверждена, если разность значений AUC_{0-8} для изучаемых препаратов не превысит границу не меньшей эффективности (биодоступности) в - 0,45 ммоль/л*ч.	препарата $\leq -0,45$ ммоль/л. НО: $Diff \leq -NIM (-0,45 \text{ ммоль/л})$. <i>Альтернативная гипотеза (H_A):</i> состояла в том, что односторонний 95% ДИ среднего значения AUC_{0-8} для изменения концентрации Са в плазме для исследуемого препарата не будет находиться ниже среднего значения AUC_{0-8} для изменения концентрации Са в плазме для референтного препарата за вычетом принятой границы не меньшей эффективности (биодоступности) (non-inferiority), равной -0,45 ммоль/л*ч. H_A: $Diff > -NIM (-0,45)$.
Железо	<i>ПКТ- фармакокинетические:</i> AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$ <i>ВКТ - фармакодинамические:</i> индикаторы утилизации Fe: изменение сывороточного ферритина, насыщение трансферрина железом, гепсидин, гемоглобин.	Сравнительное исследование фармакокинетики препарата Fe у пациенток с железодефицитной анемией и с дефицитом Fe на фоне анемии хронических заболеваний	<i>Нулевая гипотеза (H_0)</i> состояла в том, что отношение геометрических средних фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} и C_{max}) тестового препарата Fe к референтному находится в пределах 80–125%, что подтверждает сопоставимость ФК у пациентов с железодефицитной анемией. <i>Альтернативная гипотеза (H_A)</i> (исследовательская) статистическая гипотеза заключалась в том, что отношение геометрических средних выходит за пределы 80–125%, препараты не сопоставимы по ФК

В КИ БЭ ЛП Mg цитрата (Mg цитрат – 618, 43 мг, что соответствует 100 мг Mg), приняли участие 40 здоровых добровольцев (12 женщин и 28 мужчин) в возрасте $26,3 \pm 1,07$ лет, ростом $174,6 \pm 1,4$ см, массой $70,10 \pm 1,65$ кг и с ИМТ- $22,80 \pm 0,24$ кг/м². Добровольцы были рандомизированы в 2 группы, в соотношении 1:1; 20 добровольцев принимали однократно исследуемый препарат «Магнелис В6 форте» спустя 7 дней, — референтный препарат «Магне В6® форте», в другой группе ЛП принимались в обратном порядке.

В КИ сравнительной фармакокинетики Mg оротата приняло участие 20 здоровых добровольцев, 12 мужчин и 8 женщин в возрасте 18-45 лет (средний возраст $38,5 \pm 4,5$ лет), ростом $176,24 \pm 5,85$ см, массой $70,27 \pm 5,33$ кг и ИМТ – $22,58 \pm 1,03$ кг/м². Добровольцы принимали однократно препарат «Магнерот» (500 мг соли Mg оротата, 1 таблетка), через 1 неделю те же добровольцы принимали однократно препарат «Орокамаг» (125 мг соли Mg оротата и 1250 мг калия оротата, 2 капсулы).

В КИ терапевтической эквивалентности по фармакокинетической конечной точке (равновесная концентрация Mg в эритроцитах) приняло участие 62 пациента ХСН I-III ФК (по классификации NYHA), с подтвержденным дефицитом Mg. В таблице 2 представлена клиническая характеристика пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы, обе группы принимали в составе комбинированной терапии ЛП в суточной дозе 1500 мг Mg в течение 8 недель. 1 группа: 30 пациентов принимали «Магнерот»; 2 группа: 32 пациента - «Орокамаг».

В КИ сравнительной фармакокинетики препаратов Ca по фармакодинамическим конечным точкам включено 42 здоровых добровольца - мужчины, в возрасте $27,6 \pm 5,21$ лет, ростом $176,2 \pm 5,85$ см, массой тела $70,27 \pm 5,33$ кг, ИМТ $22,58 \pm 1,93$ кг/м². Добровольцы были рандомизированы в 2 группы, в соотношении 1:1. 21 доброволец принимал исследуемый препарат - 2 таблетки Натемилле (1200 мг Ca и 2000 МЕ колекальциферола), спустя 7 дней — препарат сравнения 2 таблетки «Кальций-Д3 Никомед Форте» (1000 мг Ca и 800 МЕ колекальциферола). В другой группе (n=21) препараты принимались в обратном порядке.

В КИ сравнительной фармакокинетики препаратов Fe было включено 30 женщин: 15 женщин с железодефицитной анемией (ЖДА) и 15 женщин с дефицитом Fe на фоне анемии хронических заболеваний (ЖДА и АХЗ). В таблице 3 представлена клиническая характеристика пациенток. Пациентки принимали 2 таблетки препарата Сорбифер Дурулес (суммарно 200 мг Fe и 120 мг аскорбиновой кислоты).

Таблица 2 - Демографические, антропометрические данные пациентов с ХСН и дефицитом Mg, включенных в исследование

Показатели	1 группа (оротат Mg)		2 группа (оротат Mg и калия)		p
	N	%	n	%	
Количество пациентов	30	100	32	100	
Мужчины	21	70	20	62,5	<0,05
Женщины	9	30	12	3,5	<0,05
Средний возраст, лет	59,7±10,2		58,9 ±8,8		<0,05
Длительность ХСН, мес.	27,9±9,5		26,4±6,9		<0,05
Средний ФК ХСН	2,6±0,83		2,56 ±0,79		<0,05
ФВ ЛЖ, %	36,8±6,0		37,3±4,9		<0,05
ИБС	30	100	32	100	<0,05
Стабильная стенокардия	18	60	14	43,8	
I ФК / II ФК	5/8	16,7/26,7	3/8	9,4/25	<0,05
III ФК	5	16,7	3	9,4	
ХСН I ФК	2	6,7	4	12,5	>0,05
ХСН II ФК	8	26,7	6	18,8	<0,05
ХСН III ФК	20	66,7	22	68,8	<0,05
Нарушения ритма сердца	30	100	32	100	<0,05
Мерцательная аритмия	11	36,7	14	43,8	<0,05
Желудочковая экстрасистолия	21 8	70,0 26,7	25 10	78,1 31,3	<0,05 <0,05
Наджелудочковая экстрасистолия	8	26,7	11	34,4	<0,05
Одиночная /парная	6/2	20,0/6,7	5/6	15,6/18,8	<0,05/>0,05
АГ	25	83,3	27	84,4	<0,05

Таблица 3 - Демографические, антропометрические данные пациенток с дефицитом Fe, включенных в исследование

	Пациентки с ЖДА (n=15)	Пациентки с ЖДА и АХЗ (n=15)
Возраст	52,4(4,7)	54,3(6,8)
ИМТ	24,8(2,6)	23,7(3,1)
Диагноз и/или причина дефицита Fe, n (% от количества пациентов в группе)		
Ревматоидный артрит	-	15 (100%)
Алиментарный дефицит Fe	10 (67%)	10 (67%)
Миома матки	5 (33%)	5 (33%)
Лабораторные показатели, М (σ)		
Гемоглобин	86,4(11,7)	94,5(10,7)
Сывороточное Fe(ммоль/л)	6,9(3,8)	10,1(5,4)
НТЖ (%)	9,5(5,8)	11,9(4,1)
Ферритин (мкг/л))	12,7(5,8)	59,4(12,3)*
Гепсидин (нг/мл)	4,1(2,4)	12,5(3,7)*
Примечание: *- достоверность разницы по критерию t, между ЖДА и ЖДА+АХЗ, p<0,05		

Методы определения концентрации исследуемых биоаналитов.

Концентрацию Mg в цельной крови без консерванта определяли в соответствии с Методическими указаниями МУК 4.1.2106-06 «Определение массовой концентрации марганца, свинца, Mg в пробах крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии». Концентрацию Mg в сыворотке крови определяли фотометрическим методом по цветной реакции с ксилидином синим; исследование проводилось на анализаторе Master Screen с использованием реактивов «Human». Концентрацию Mg в эритроцитах - методом атомно-адсорбционной спектроскопии на полихроматографе с индуктивно-связанной плазмой JCAP-9000 фирмы «Термо-Джарел АШ».

Кальций сыворотки и мочи определяли с применением О-крезолфталейнового метода. Интактный парат-гормон (iPTH) определяли с применением иммуноферментного анализа (ELISA). Максимальная экскреция Ca пересчитывалась на креатинин (содержание Ca/содержание креатинина).

Концентрацию Fe в сыворотке крови определяли реактивами Fe(Iron FZ), фирмы CHEMA DIAGNOSTICA, Италия, на автоматическом биохимическом анализаторе Олимпус XL-640, Германия. Концентрацию гепсидин в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по принципу конкурентного связывания при помощи реактивов Гепсидин-25 (без экстракции), фирмы BCM Diagnostics.

Методы статистического анализа полученных данных

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием валидированного специализированного программного обеспечения: Microsoft Office 2019, IBM SPSS Statistics v.27 и статистического пакета Jamovi. Применяемые методы включали расчет параметров описательной статистики (средние значения, стандартные отклонения, медианы), методы оценки корреляционной связи, а также параметрический дисперсионный анализ (ANOVA) для сравнения групп и расчета ДИ. Для изучения зависимостей между исследуемыми показателями и количественной оценки факторов влияния был применен регрессионный анализ, включая построение моделей линейной регрессии. Статистическая значимость различий определялась при уровне достоверности $p < 0,05$. Методика ФК исследования включала: отбор образцов биологического материала в заранее установленные временные точки после приема ЛП, количественное определение концентрации валидированными аналитическими методами и последующий расчет фармакокинетических параметров методом некомпартментного анализа. Систематический обзор по изучению биодоступности препаратов Mg, Ca, Fe был структурирован в соответствии с инструкцией PRISMA 2020, публикации выбирали по принципу PICOS.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Часть 1. Биофармацевтические исследования

Анализ протоколов и отчетов результатов КИ БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна с 2015 по 2026г. в РФ.

По запросу в базе данных ГРЛС МЗ РФ, по поисковым словам, «адаптивный дизайн», «двухэтапный дизайн» и в базе данных ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ «Документооборот» было найдено и проанализировано (по данным на апрель 2026 г) 251 протокол по 80 МНН. Анализ изученных протоколов и отчетов КИ БЭ с адаптивным дизайном представлен в Таблице 4.

Таблица 4 - Анализ протоколов результатов КИ БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна с 2015 по 2026г. в РФ

Всего протоколов 149		Количество протоколов
Из 80 МНН – 6 МНН ЛП – аналогов эндогенных соединений	адеметионин	9
	цитиколин	2
	холина альфосцерат	2
	мелатонин	2
	колекальциферол	1
	Fe III гидроксид олигоизомальтозат	1
Лекарственные формы	Для энтерального применения	139
	Для парентерального применения	10
Механизм высвобождения	Немедленного высвобождения	123
	Модифицированного высвобождения	26
ЛП «высокого риска»	ЛП, содержащие лекарственные вещества с низкой растворимостью (II и IV классы BCS), для производства которых используются сложные технологические методы (пр., твёрдые дисперсии, микроэмульсии или составы на основе липидов).	7
Высоковариабельные ЛП	Значение CV _{intra} >30%	42%
Метод адаптивного дизайна	По Potvin C	146
	По Potvin B	3
Субъекты исследования	Добровольцы	142
	Пациенты	7
Прием препарата в зависимости от приема пищи	Натощак	100
	После еды	49
Обоснование выбора значения CV _{intra}		
Есть литературные данные для значения CV intra		31 - 20,9%
Литературные данные для значения CV intra отсутствуют		65 - 43,02%

Продолжение Таблицы 4

Предположение CV _{intra} не более 30%	43 - 29,06%
Пересчет значения CV _{intra} из ДИ опубликованных КИ БЭ	10 – 6,97%
Планируемые и фактические значения CV_{intra} (по данным завершённых КИ БЭ, 52 МНН)	
Переоценка планируемого CV _{intra} к фактическому	28 МНН, доля 55,8%
Недооценка планируемого CV _{intra} к фактическому	18 МНН, доля 34,6%
Совпадение планируемого CV _{intra} к фактическому ($\pm 5\%$)	6 МНН, доля 11,5%

Проанализированные исследования планировались как рандомизированные двухэтапные (адаптивные) перекрестные исследования с однократной дозой, проводимые среди добровольцев обоего пола. Методология исследований по Potvin С (с возможностью проведения 2-й фазы) была использована в 97,7% протоколах. ПКТ исследования были фармакокинетические параметры (AUC_{0-t} и C_{max}). Если мощность исследования составляла $\geq 80\%$, оценка БЭ проводилась на этапе 1 с использованием $\alpha=0,05$, при подтверждении БЭ, исследование прекращалось. Если мощность составляла $<80\%$, оценка БЭ проводилась с использованием $\alpha = 0,0294$. Если критерии БЭ были выполнены, исследование останавливалось; если критерии БЭ не были выполнены, был бы произведен пересчет размера выборки на основе оценки дисперсии на этапе 1 с $\alpha = 0,0294$, и включение дополнительных добровольцев для продолжения этапа 2. После завершения этапа 2 БЭ должна оцениваться с использованием данных обоих этапов 1 и 2 с $\alpha = 0,0294$.

Расчет выборки проводился в соответствии со статистической гипотезой оценки биоэквивалентности на основании 90% ДИ отношения геометрических средних C_{max} и AUC_{0-t} изучаемого ЛП. Уровень значимости принимался равным $\alpha=0,05$ или $\alpha=0,0294$ в зависимости от этапа оценки.

При анализе вариантов обоснования выбора значения CV_{intra} фармакокинетических параметров для исследований были выявлены следующие варианты. В 43,02% проанализированных протоколах заявители указывали на то, что в литературе отсутствуют данные о значениях CV_{intra} фармакокинетических параметров, поэтому расчет размера выборки не проводился. В 29,06% протоколах заявители делали предположение о том, что значении CV_{intra} не будет превышать 30% (порядка 24–29%) и производили расчет размера выборки со значением 30%. В 20,90% протоколе заявители всесторонне изучили данные литературных источников и обосновывали выбор значений CV_{intra} для расчета размера выборки конкретными релевантными источниками литературы. В 6,97% протоколах заявители

воспользовались возможностью расчета значения CV_{intra} из первичных значений фармакокинетики, полученных в предыдущих исследованиях биоэквивалентности, а именно произвели расчет из значений доверительных интервалов. Информация представлена на рисунке 3 и 4.

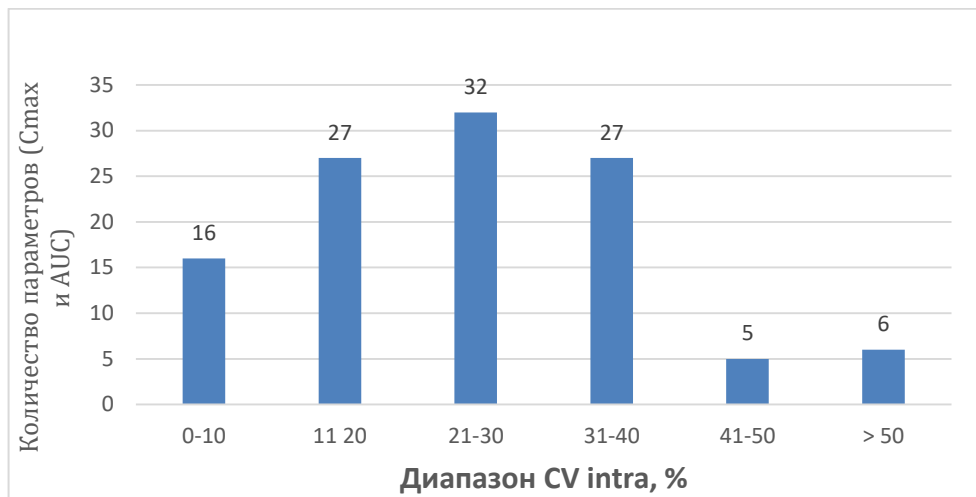


Рисунок 3 – Распределение фактического значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra})

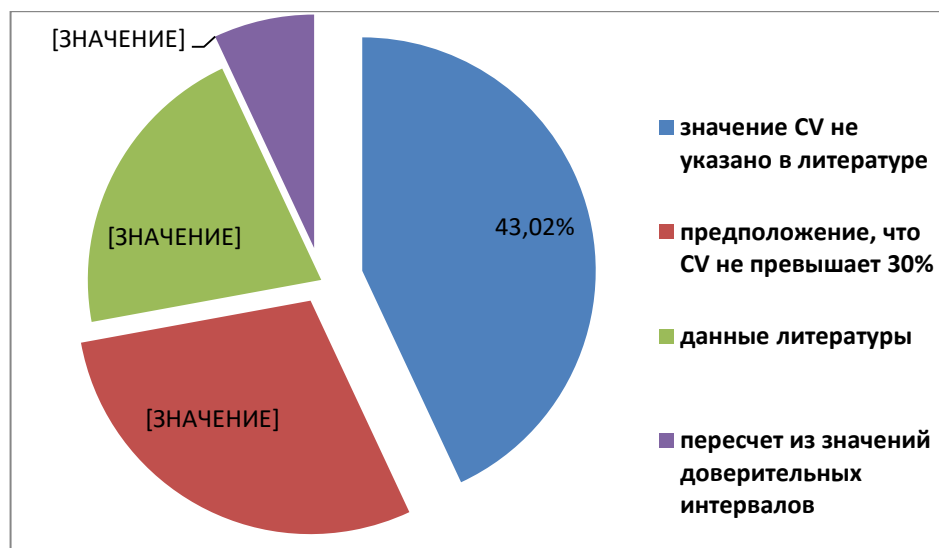


Рисунок 4 - Распределение доли%, протоколов по данным ретроспективного анализа 149 исследований биоэквивалентности с использованием адаптивного дизайна по обоснованию выбора значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности CV_{intra}

В проанализированных 149 протоколах 6 МНН относились к ЛП – аналогам эндогенных соединений: адеметионин, цитиколин, холина альфосцерат, мелатонин, колекальциферол, Fe III гидроксид олигоизомальтозат. Во всех анализируемых протоколах аналогов эндогенных

соединений был предусмотрен метод учета эндогенного фона. Среднюю эндогенную концентрацию вычитали из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов. В случаях, когда было запланировано взятие крови для эндогенной концентрации во всех временных точках фармакокинетической кривой коррекцию C_{max} планировалось проводить вычитанием среднего значения от значения максимальной концентрации, измеренной после приема препаратов, а коррекцию AUC планировалось проводить путем вычитания среднего значения эндогенной концентрации из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов.

При сравнении планируемых и фактических значений CV_{intra} по данным 52 МНН (с данными на апрель 2026 г.) было выявлено, что в 55,8% протоколов зафиксирована переоценка значений CV_{intra} . Систематическая переоценка (например, для МНН фонтурацетам, пирибедил) приводит к избыточному размеру выборки. Доля высоковариабельных ЛП, у которых фактическое значение $CV_{intra} > 30\%$ составила 42%, кроме того, высоковариабельные ЛП имели модифицированные ЛФ, что представляет собой двойной риск. В 34,6% протоколов отмечена недооценка CV_{intra} отмечена для 6 МНН (ипидакрин, симвастатин, сорафениб, этилметилгидроксипиридина сукцинат, азацитидин, тиоколхикозид). Недооценка CV_{intra} на 10–15% приводит к критическому снижению статистической мощности, увеличивая риск ошибки II рода (ложно отрицательный результат) при стандартном дизайне и оправдывает выбор адаптивного дизайна.

Разработка критериев принятия решений при выборе адаптивного дизайна в КИ БЭ

Критерии принятия решения представлены на рисунке 6.

1. Признание исследуемого ЛП недостаточно изученным. Для этого:

1) Поиск и анализ литературных данных о фармакокинетики препаратов с таким же МНН, в эквивалентных лекарственных формах.

2) Критическая оценка полученных данных.

3) Поиск и анализ частных руководств по проведению исследований биоэквивалентности, существующих на момент анализа, на сайтах ведущих мировых регуляторов и ВОЗ.

4) Анализ досье оригинального ЛП, размещенного в открытых источниках в сети Интернет, используя ключевые слова - Public Assessment Report. С возможностью пересчета значений CV_{intra} из первичных значений полученных доверительных интервалов.

5) Анализ баз данных и реестров: - Clinical Trials Gov; Библиотека Cochrane, Medscape и т. д.

6) При отсутствии в вышеперечисленных источниках литературы данных о вариабельности фармакокинетических параметров изучаемого препарата, возможно

использование адаптивного дизайна для проведения исследования биоэквивалентности с референтным ЛП.

2. Выбор метода адаптивного дизайна. Наиболее часто используемым и приемлемым с точки зрения регулирующих органов, являются подходы В и С по Potvin.

3. В протоколе клинического исследования заранее обозначить все возможные адаптации:

- 1) контроль и корректировка ошибки первого рода – α ;
- 2) проведение промежуточного анализа с целью оценки эффективности (сопоставимой биодоступности) и анализ безопасности/бесполезности (futility) продолжения исследования;
- 3) расчет достаточной мощности исследования на промежуточном этапе;
- 4) расчет и коррекция размера выборки добровольцев; при этом необходимо учитывать, что количество субъектов для второго этапа исследования не может быть заранее оценено до завершения первого этапа исследования и получения данных о коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности.
- 5) корректировка статистической значимости (доверительный интервал /отношение геометрических средних).

Разработка базы данных (БД) «Значения коэффициента вариабельности и фармакокинетических параметров лекарственных препаратов для исследования биоэквивалентности»

Для работы с БД реализован программный модуль, обеспечивающий регистрацию новых КИ БЭ с адаптивным дизайном и параметров их результатов, многокритериальный поиск сведений и просмотр внесенной информации. Подбор материалов осуществлялся по анализу протоколов: МНН малоизученных ЛП, лекарственной форме, числу добровольцев, типу адаптивного дизайна, зависимости от приема пищи, значениям CV_{intra} и обоснованию их выбора; по анализу отчетов КИ БЭ: расчетным значениям CV_{intra} по итогам 1-й фазы, 90% ДИ при $\alpha=0,05$, мощности после 1-й фазы, 94,12% ДИ при $\alpha=0,0294$ и мощности менее 80%, и результатам объединения фаз исследования. БД содержит данные по 149 протоколам КИ БЭ с адаптивным дизайном по 80 МНН (на апрель 2026 г.) БД пополняется по мере поступления новых данных.

Работа Экспертной панели по биофармацевтическим препаратам ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ (Экспертная панель БФИ)

Анализ результатов созданной БД КИ БЭ, показал, что в протоколах отсутствовали данные исследований кинетики растворения *in vitro*, как предиктора потенциальной не БЭ ЛП. Известно, что низкое значение f_2 (менее 50) может быть ключом к рассмотрению двухэтапного адаптивного дизайна (Kaza M., 2020). Для обсуждения необходимого объема

биофармацевтических исследований (теста сравнительной кинетики растворения -ТСКР) была сформирована Экспертная панель БФИ (Распоряжение ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ № 54 от 15 октября 2024 г., Приказ № 230 от 18 ноября 2025 г. ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ «Об утверждении Положения об экспертных панелях по вопросам экспертизы лекарственных средств медицинского применения»). Вопрос объема биофармацевтических исследований рассматривался на заседаниях Экспертной панели БФИ и его результаты вошли в основу положения Решения Совета ЕЭК N 93 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения от 26 ноября 2025 г.». Разработан «Чек-лист аналитического отчета о проведении теста сравнительной кинетики растворения», который утвержден (02.03.2026 г.) на заседании

Экспертной панели по БФИ. Целесообразным является проведения ТСКР *in vitro* до начала КИ БЭ с адаптивным дизайном для предварительной оценки биофармацевтических рисков и оптимизации дизайна исследований КИ БЭ. Кроме того, по результатам анализа БД, был определен необходимый объем ТСКР для ЛП в зависимости от их лекарственных форм, что позволило оптимизировать план исследований биофармацевтической сопоставимости разрабатываемых ЛП. Для ЛП немедленного высвобождения необходим следующий объем БФИ: сравнение профилей растворения исследуемого и референтного ЛП в 3 средах – буферных растворах с pH 1,2; 4,5 и 6,8 и в среде контроля качества. Для ЛП с кишечнорастворимой оболочкой необходим следующий объем БФИ: 1-е исследование с не менее 2 временными точками: 1) ранняя временная точка для исключения высвобождения в кислой среде – кислотная стадия, pH-1,2 (менее 10% растворенного вещества через 2 часа); 2) одна точка для обеспечения высвобождения основного количества действующего вещества в нейтральной или близкой к нейтральной среде – буферная стадия, pH -6,8 (в течение 45 мин). 2-е исследование с не менее 2 временными точками: 1) ранняя временная точка для исключения высвобождения в кислой среде – кислотная стадия - pH-4,5 (менее 10% растворенного вещества через 2 часа); 2) одна точка для обеспечения высвобождения основного количества действующего вещества в нейтральной или близкой к нейтральной среде - буферная стадия - pH-6,8 (в течение 45 мин).

Для ЛП с пролонгированными лекарственными формами необходим следующий объем БФИ: исследования в физиологических средах растворения: pH -1,2; 4,5 и 6,8 и среда НД. Необходимо обоснование количества точек (не менее 3 точек): 1) ранняя временная точка (20% до 30% растворенного вещества); 2) не менее одной точки для обеспечения соответствия форме профиля растворения (около 50% растворенного вещества); 3) одна точка для обеспечения высвобождения большей части действующего вещества (80%). Для всех ЛС с модифицированным высвобождением необходимо проведение ТСКР в спиртовых растворах.

Систематические обзоры ЛП Mg, Ca, Fe

Систематические обзоры по изучению биодоступности ЛП Mg, Ca и Fe выполнены в соответствии с PRISMA-2020 и с использованием подхода PICOS, на основе публикаций за 2015–2025 гг. В обзор по магнию из 185 публикации включены 10 КИ с участием 240 добровольцев; показана необходимость учета эндогенного уровня Mg и коррекции ФК параметров, при этом выявлена выраженная методологическая неоднородность исследований. В обзор по кальцию из 232 публикаций включены 5 КИ с 145 участниками; установлено, что оценка биодоступности должна основываться на определении концентрации Ca в сыворотке и моче с расчетом AUC и C_{max}, а также учете динамики ПТГ. В обзор по железу из 346 публикаций включены 6 исследований; выявлен критический дефицит методологических работ, посвященных учету эндогенного уровня Fe в ФК исследованиях.

Часть 2. Клиническая и фармакокинетическая части

Клинические исследования ЛП, содержащих ионы Mg.

Исследование сравнительной биодоступности и БЭ ЛП Mg цитрата

В первые сутки у добровольцев без приема ЛП брали кровь для определения эндогенного фона Mg во всех точках ФК кривой; на вторые сутки натощак после приема 2 таблеток одного из ЛП Mg проводили основной отбор проб. Было проведено сравнение значений концентраций Mg, полученных во всех точках фармакокинетической кривой (15 точек) и полученных в 3-х точках кривой. ФК параметры рассчитывали после коррекции на эндогенный фон путем вычитания исходной концентрации в каждой точке. Не были выявлены статистически значимые различия между значениями концентраций Mg в изучаемых группах, полученными по трем точкам взятия крови. Однако, при сравнении значений концентрации эндогенного содержания Mg, полученных по всем точкам фармакокинетической кривой (15 точек) между изучаемыми независимыми группами, используя непараметрический критерий Манна-Уитни, отмечаются статистически значимые различия ($p=0,009$). Рассчитанные значения 90% ДИ находились в пределах допустимых значений 80–125 %, что подтверждает сопоставимую биодоступность препаратов и их БЭ. Обращает на себя внимание высокие значения полученного CV_{intra}, как для параметра C_{max} (48%), так и для AUC(0-t) (35%). Данные высокие значения позволяют отнести изучаемые препараты Mg к высоковариабельным.

Таблица 5 – Схема отбора проб, фоновое содержание Mg, скорректированные ФК параметры и показатели БЭ изучаемых ЛП Mg

	Показатель		Исследуемый препарат	Референтный препарат	p-value* /ДИ	Комментарии
Схема	Точки отбора крови		0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12 ч			Фоновый и постдозовый этапы
Эндогенное содержание Mg Mediana (Q1-Q3)	Концентрация Mg по 3-м точкам		19,02 (18,95–19,3)	19,1 (18,95–19,24)	1,0	Без различий
	Концентрация Mg по всем точкам ФК кривой		19,21 (18,91–19,57)	18,94 (18,2–19,38)	0,009**	**
Фармакокинетические параметры	C _{max} , мкг/мл	Mean	4,22	4,24		Скорректированные на эндогенный уровень значения
		GMean	4,12	4,13		
	T _{max} , ч		2,59	2,76		
	AUC _{0-t} , мкг*ч/мл	Mean	20,41	19,87		
		GMean	19,65	19,53		
БЭ	90% ДИ C _{max}		90,6–109,5 $\mu\text{T}/\mu\text{R}$ = 1,001, CV <i>intra</i> , % - 48%		80–125%	БЭ подтверждена
	90% ДИ AUC - t		91,0–111,4 $\mu\text{T}/\mu\text{R}$ = 1,012, CV <i>intra</i> , % - 48%			
Примечание: ** - Статистически значимое отличие по тесту Манна-Уитни.						

Исследование сравнительной фармакокинетики магния оротата у добровольцев

Добровольцы принимали однократно препарат Магнерот (500 мг Mg оротата, 1 таблетка), через 1 неделю те же добровольцы принимали однократно препарат Орокамаг (125 мг Mg оротата и 1250 мг калия оротата, 2 капсулы). В исходной точке эндогенная концентрация Mg была высокой и сопоставимой (0,81±0,09 и 0,80±0,05 ммоль/л). Отмечена незначительная разница между эндогенным и экзогенным уровнем Mg после приема ЛП - C_{max} 0,91±0,07 и 0,89±0,05 ммоль/л через 1,5 часа после приема препарата Магнерот и Орокамаг соответственно (p>0,05).

Терапевтическая эквивалентность по ФК конечной точке (равновесная концентрация Mg в эритроцитах) у пациентов с ХСН и гипомagneмией

До начала лечения у пациентов с ХСН выявлялся дефицит Mg в эритроцитах: 1,24±0,23 ммоль/л при нижней границе нормы 1,65 ммоль/л. К 6-й неделе терапии обоими препаратами Mg отмечалось статистически значимое повышение его уровня, а в интервале с 6-й по 8-ю неделю существенной динамики не было. К 8-й неделе частота достижения ПКТ - достижения физиологического уровня Mg составила 98,5% в группе Mg оротата и 94,3% в группе Mg оротата с калия оротатом; разница 4,2% не превышала границу не меньшей эффективности 20%, что подтверждало сопоставимую биодоступность препаратов (Таблица 6).

Таблица 6 - Частота достижения физиологического содержания Mg (ммоль/л) в эритроцитах пациентов ХСН с дефицитом Mg на фоне курсового применения препарата Mg оротат и Mg и калия оротат к 8 недели терапии ($M \pm m$)

		Эндогенный фон	8 недель приема препарата				
		ммоль/л	ммоль/л	Δабс	Δ%	p-value	Доля с N Mg
Mg оротат (n=30)		1,25±0,19	2,08±0.21	+0,83	+66,4%	<0,0001	98,5%
ФК ХСН	ХСН I-II ФК – 10	1,33±0,21 95% ДИ [1,25; 1,41]	2,15±0,23* 95% ДИ [2,07; 2,23]	+0,82	+61,7%	<0,0001	97%
	ХСН III ФК – 20	1,27±0,17 95% ДИ [1,21; 1,33]	2,05±0,16* 95% ДИ [1,99; 2,11]	+0,78	+61,4%	<0,0001	99,4%
Нарушения сердечного ритма	Мерцательная аритмия - 11	1,17±0,14 95% ДИ [1,12; 1,22]	2,1±0,19* 95% ДИ [2,03; 2,17]	+0,93	+79,5%	<0,0001	98,9%
	ЖЭС -21	1,24±0,16 95% ДИ [1,18; 1,30]	2,1±0,14* 95% ДИ [2,05; 2,15]	+0,86	+69,4%	<0,0001	99,9%
	НЖЭС- 8	1,29±0,20 95% ДИ [1,22; 1,36]	1,98±0,17* 95% ДИ [1,92; 2,04]	+0,69	+53,5%	<0,0001	97,4%
Mg и калия оротат (n=30)		1,24±0,13	2,14±0,27*	+0,9	+72,6%	<0,0001	94,3%
ФК ХСН	ХСН I-II ФК – 10	1,35±0,22 95% ДИ [0,92; 1,78]	2,11±0,31* 95% ДИ [1,5; 2,72]	+0,76	+56,2%	<0,0001	89%
	ХСН III ФК – 22	1,12±0,22 95% ДИ [0,69; 1,55]	2,13±0,29* 95% ДИ [1,56; 2,7]	+1,01	+90,2%	<0,0001	91,5%
Нарушения сердечного ритма	Мерцательная аритмия - 14	1,14±0,20 95% ДИ [0,75; 1,53]	2,11±0,21* 95% ДИ [1,69; 2,52]	+0,97	+85%	<0,0001	98,1%
	ЖЭС -25	1,27±0,23 95% ДИ [0,82; 1,72]	2,14±0,22* 95% ДИ [1,71; 2,57]	+0,87	+68,5%	<0,0001	97,7%
	НЖЭС- 11	1,32±0,22 95% ДИ [0,89; 1,75]	2,2±0,25* 95% ДИ [1,71; 2,69]	+0,88	+66,7%	<0,0001	95%

Клинические исследования ЛП, содержащих ионы Са

Исследования сравнительной фармакокинетики ЛП Са по фармакодинамическим конечным точкам

Учитывая, высокий эндогенный уровень Са и волнообразное колебание его после приема, в данном исследовании был предусмотрен расчет ФК параметров с учетом эндогенного уровня. Для этого, был проведен пересчет концентраций – от значения концентрации в определенной точки фармакокинетической кривой вычиталось значение уровня концентрации Са в исходной точке (первой точке определения, время 0).

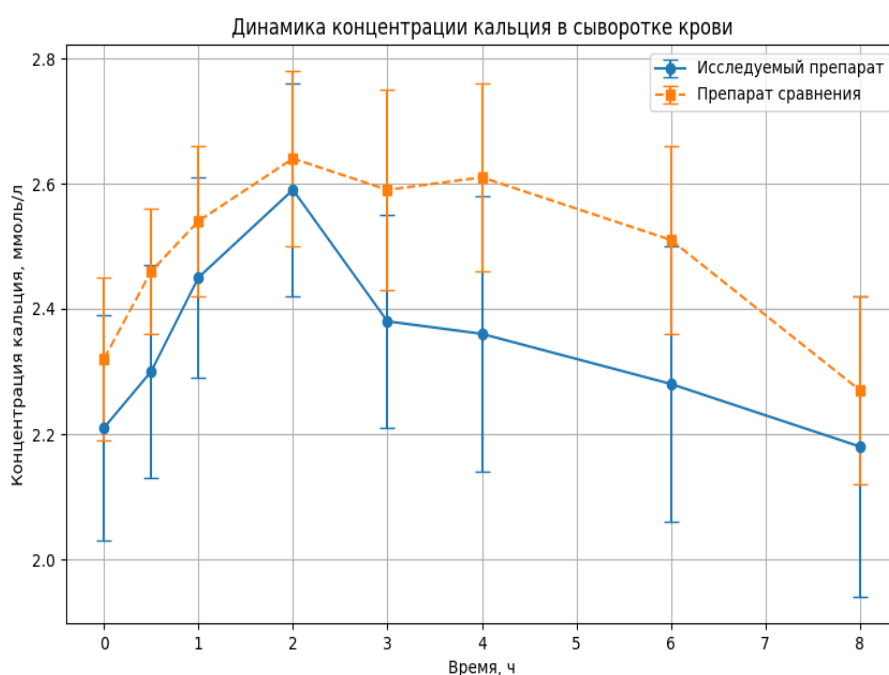


Рисунок 5- Средние значения ($M \pm SD$) концентрации общего Са сыворотки (ммоль/л) у добровольцев в точках фармакокинетической кривой при приеме исследуемого и препарата сравнения

После приема исследуемого и референтного препаратов Са существенных различий по показателям гомеостаза Са – первичной суррогатной конечной точки - не выявлено: концентрации общего Са в сыворотке с учетом эндогенного фона были сопоставимы, как и экскреция Са с мочой за 8 часов. При этом средняя концентрация Са в моче составила $207,8 \pm 33,6$ мкг/мл и $201,5 \pm 34,3$ мкг/мл, экскреция Са за период наблюдения — $214,13 \pm 38,40$ мг и $241,5 \pm 59,7$ мг, кальциево-креатининовый коэффициент — $0,159 \pm 0,060$ и $0,140 \pm 0,060$ для исследуемого и референтного препаратов соответственно (все $p > 0,05$); соотношение Са и креатинина оставалось в пределах физиологической нормы, что подтверждает сопоставимое влияние препаратов на эндогенную и экзогенную регуляцию Са.

До приема исследуемого и референтного препаратов уровень ПТГ у добровольцев существенно не различался. Через 2 часа после приема обоих препаратов отмечалось сопоставимое снижение ПТГ, который являлся первичной фармакодинамической конечной точкой, — в среднем 51,2% для тестируемого и 52,3% для референтного препаратов.

Средние значения основных ФК параметров в группах, получавших исследуемый препарат и препарат сравнения, были сопоставимы и статистически не различались: C_{max} составила $0,48 \pm 0,12$ и $0,39 \pm 0,13$ ммоль/л; T_{max} - $2,06 \pm 0,5$ и $2,9 \pm 0,95$; AUC_{0-8} - $18,9 \pm 1,4$ и $20,25 \pm 0,9$ (все $p > 0,05$)).

Для доказательства не меньшей биодоступности (non-inferiority) необходимо, чтобы нижняя граница 90% ДИ для отношения средних значений была выше установленной границы не меньшей эффективности (NIM). В данном случае $NIM = -0,45$ ммоль/л·ч, а интервал не опускается ниже 80% (что соответствует примерно -0,223 в логарифмах), то гипотеза о не меньшей биодоступности подтверждается. 90% ДИ для показателя C_{max} составил 94,16–98,05; для показателя - AUC_{0-8} - 90,78–94,77, при точечном отношении средних значений – 96,087 и 92,764 соответственно. Полученный 90% ДИ (90,78–94,77) полностью находится в пределах 80–125%, что свидетельствует о биоэквивалентности и не меньшей биодоступности изучаемого препарата.

Клинические исследования ЛП, содержащих ионы Fe **Исследования сравнительной фармакокинетики препаратов Fe** **у пациенток с дефицитом Fe**

Пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, ИМТ, основным показателям обмена Fe, таким как уровень гемоглобина, железо, насыщение трансферрина железом. В группе женщин с ЖДА уровень Fe составил $6,9 \pm 3,8$ ммоль/л, в группе с ЖДА + АХЗ уровень Fe составил $10,1 \pm 5,4$ ммоль/л. Уровень железорегулирующего белка - гепсидина у пациенток с ЖДА + АХЗ по сравнению с пациентками с ЖДА составил $12,5 \pm 3,7$ нг/мл против $4,8 \pm 2,4$ нг/мл. Уровень ферритина у пациенток с ЖДА + АХЗ по сравнению с пациентками с ЖДА составил $59,4 \pm 12,3$ против $12,7 \pm 5,8$ мкл/л. Выявленные показатели являются характерным признаком анемии данной этиологии. Отмечалось статистически значимое $p < 0,05$ различие по уровням ферритина и гепсидина в исследуемых группах. Отмечена статистически значимая зависимость / корреляция между уровнем гепсидина и ферритина у пациенток с ЖДА - коэффициент Пирсона (-0,875, $p\text{-value} < 0,01$, 95% CL -0,657–0,958); у пациенток с ЖДА + АХЗ – статистической значимости не выявлено.

Учитывая высокий эндогенный уровень Fe и его волнообразные колебания после приема препарата, в исследовании предусмотрели расчет ФК параметров с учетом эндогенного фона. Для этого из концентрации в каждой точке ФК кривой вычитали значение Fe в исходной точке.

После приема 200 мг сульфата Fe в комбинации с 120 мг аскорбиновой кислотой у пациенток с ЖДА + АХЗ среднее значение AUC_{0-10} статистически значимо повысилось по сравнению с базовым значением AUC_{0-10} ($151,11 \pm 24,71$ против $111,3 \pm 13,0$ мкмоль*час/л, $p < 0,05$). Однако, это значение было статистически значимо ниже, чем таковое у пациентов с ЖДА ($319,68 \pm 63,36$ против $169,49 \pm 35,81$ мкмоль*час/л, $p < 0,05$) (Таблица 7). Среднее значение AUC_{0-10} с учетом значений базального уровня Fe составили $34,74 \pm 26,92$ мкмоль*час/л у пациенток с ЖДА + АХЗ и $159,22 \pm 73,57$ мкмоль*час/л у пациенток с ЖДА (Таблица 7).

Таблица 7 - Значение площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-10} , мкмоль*час/л Fe в сыворотке крови (Mean $\pm$ Sd) у пациенток, включенных в исследование

	Пациентки ЖДА		Пациентки с ЖДА + АХЗ	
	Значение AUC_{0-10} эндогенного уровня Fe	Значение AUC_{0-10} после приема препарата Fe	Значение AUC_{0-10} эндогенного уровня Fe	Значение AUC_{0-10} после приема препарата Fe
AUC_{0-10}	169,46$\pm$35,81	319,68$\pm$63,36¹	111,3 $\pm$13,0²	151,11 $\pm$24,71^{1,2}
95%ДИ	146,66-189,32	269,7-350,6	103,9-121,4	131,1-163,7
AUC_{0-10}^*		150,19 $\pm$ 71,58		39,8 $\pm$ 19,75 ²
95%ДИ*		284,59 – 354,77		137,43 – 164,79
Примечание * - значение AUC_{0-10} после учета эндогенного уровня Fe 1- статистическая значимость AUC до назначения препарата Fe и после приема препарата Fe, по парному критерию t (Стьюдента); $p < 0,05$ 2 - статистическая значимость AUC между пациентками 2-х групп, по критерию t (Стьюдента); $p < 0,05$				

Таблица 8 - Основные фармакокинетические показатели Fe у изучаемых групп пациенток при однократном приеме 200 мг Fe и 120 мг аскорбиновой кислоты

Показатели	Пациентки с ЖДА	Пациентки с ЖДА + АХЗ
AUC_{0-t} ; мкмоль*час/л	150,19	39,8
C_{max} ; мкмоль/л	25,2	5,4
T_{max} ; ч.	3,2	6,9

Часть 3. Исследование прогностической роли

Построение прогностической модели линейной регрессии для ЛП Mg

Была построена модель линейной регрессии. В качестве зависимой переменной использовали концентрацию Mg после приема ЛП, а в качестве фактора — его эндогенный уровень (фон). В модели линейной регрессии статистически значимо были учтены 85,8% и 92,6% вариабельности концентрации после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в точке 0,25 ч; 14,5% и 11,5% — в точке 1 ч; 82,4% и 70,8% — в точке 4 ч соответственно. У добровольцев, принимавших исследуемый препарат и препарат сравнения, между значением фона и Cmax выявлена заметная положительная корреляция, статистически значимая в обоих случаях: $r = 0,650$, $p < 0,006$ и $r = 0,667$, $p < 0,005$ соответственно; в полученной модели учтены 42,3% и 44,4% факторов, определяющих изменение уровня Cmax.

Построение прогностической модели линейной регрессии для ЛП Fe

Была построена модель линейной регрессии зависимости Fe, гепсидина, ферритина и исходных показателей AUC_{0-10} эндогенного уровня Fe, значение AUC_{0-10} после приема препаратов Fe и Cmax для обеих исследуемых групп. Построенная регрессионная модель показала вклад факторов, связанных с всасыванием Fe: для ферритина — 4,8–12,2%, для гепсидина — 0,9–10,1%, наибольший вклад в изменение AUC_{0-10} и Cmax вносил уровень Fe — 21,3–27,5%. При этом наиболее выраженная связь отмечена между железом и AUC_{0-10} после приема препаратов ($r = 0,524$ и $r = 0,461$), а также между ферритином и базовым AUC_{0-10} и AUC_{0-10} после приема препаратов, тогда как связь гепсидина с показателями была слабой или умеренной; это указывает на участие и других факторов, влияющих на фармакокинетику Fe.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Адаптивный дизайн в КИ БЭ рассматривается как альтернативный простому перекрестному дизайну. Возникает вопрос, в каких случаях выбор адаптивного дизайна в исследованиях БЭ является предпочтительным, а когда необоснованным и излишним. Анализ регуляторных руководств по адаптивному дизайну в КИ БЭ FDA, EMA, ВОЗ, Канады и ЕАЭС выявил в целом сходные позиции: настороженность и обеспокоенность регуляторов из-за многочисленных статистических сложностей, в том числе необходимости множественного тестирования гипотезы БЭ (отрицания «нулевой гипотезы»), что может привести к повышению вероятности ошибки первого рода (риска потребителя). Во всех изученных руководствах,

регламентирующих проведение КИ с адаптивным дизайном, обозначены ключевые моменты, которые специфичны для исследований БЭ. Согласно позиции Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH), адаптивный дизайн КИ представляет собой современный и гибкий подход, позволяющий вносить изменения в протоколы исследований на основе анализа накопленных данных. Адаптивный дизайн в КИ БЭ обеспечивают гибкость исследования, но также сопряжен с рядом проблем, которые могут повлиять на целостность и эффективность исследований.

При изучении фармакокинетики ЛП – аналогов эндогенных соединений существует ряд дискуссионных вопросов, как в выборе предпочтительного альтернативного дизайна исследования, так и в выборе популяции исследования. Фоновое содержание эндогенных веществ в организме, особенно подверженных колебаниям, вносит дополнительное искажение в показатели при определении концентрации подобных соединений, что затрудняет оценку биодоступности и БЭ таких препаратов (Dissanayake S., 2010). Существующие гомеостатические механизмы поддержания уровня некоторых эндогенных веществ в пределах физиологической нормы не допускают изменения концентрации до токсичного уровня. Это утверждение относится к ряду ионов: калия, Ca, Mg, Fe (Colucci P. Et al., 2007). Отсутствие в открытых литературных источниках информации о ранее проведенных КИ БЭ, приводит к значительным затруднениям при планировании КИ БЭ данных препаратов, в том числе при расчете достаточного количества субъектов для участия в исследовании, так как зачастую, данные о значении коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) для фармакокинетических показателей максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация – время» (AUC) отсутствуют или информация о них является противоречивой.

В представляемой работе впервые проведен контент-анализ протоколов и результатов КИ БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна в период с 2015 по 2026г. в РФ. Изучены 149 протоколов по 80 МНН. Основные причины выбора адаптивного дизайна в КИ БЭ это отнесение изучаемых ЛП к новым и/или малоизученным ЛП, для которых отсутствуют данные о значениях CV_{intra} фармакокинетических параметров, необходимые для расчета размера выборки. Из проанализированных 80 МНН, 6 МНН относились к ЛП – аналогам эндогенных соединений: адеметионин, цитиколин, холина альфосцерат, мелатонин, колекальциферол, Fe III гидроксид олигоизомальтозат, остальные МНН принадлежали к разным фармакотерапевтическим группам. На основании анализа протоколов и результатов КИ БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна, были разработаны специфичные критерии и алгоритм выбора адаптивного дизайна КИ БЭ, а также создана база данных значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) и ФК параметров ЛП. Материалы базы данных и критерии выбора адаптивного дизайна в КИ БЭ позволяют

спланировать исследования биодоступности для ряда МНН, рассчитать необходимый размер выборки и обосновать выбор дизайна в КИ БЭ. Анализ созданной базы данных исследований БЭ, показал, что в материалах отсутствовали данные исследований кинетики растворения *in vitro*, как предиктора потенциальной не биоэквивалентности ЛП. Известно, что низкое значение фактора подобия - f_2 (менее 50) в ТСКР может быть ключом к рассмотрению двухэтапного адаптивного дизайна (Kaza M., 2020). Предложенный диссертантом оптимальный объем биофармацевтических исследований (ТСКР) в зависимости от скорости высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, был принят на заседании Экспертной панели по биофармацевтическим исследованиям ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ, и далее, данный объем ТСКР вошел в положения Решения Совета ЕЭК N 93 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения от 26 ноября 2025 г.». Проведен систематический обзор, используя принцип PICOS, по изучению биодоступности ЛП, аналогов эндогенных соединений, содержащих Mg, для анализа дизайнов, учета эндогенного уровня и корректировки фармакокинетических параметров в результатах КИ, опубликованных в литературе за период с 2015 по 2025 г. Было найдено 185 результатов, 10 исследований со 240 участниками были включены в анализ. На сегодняшний день есть два подхода к изучению биодоступности Mg из ЛП. Некоторые авторы считают рациональным оценку экскреции Mg с мочой (Werner T. et al., 2019; Brilli E., et al. 2018), ряд других авторов – определение Mg в плазме или сыворотке крови (Dolberg M. K. B., et al., 2017; Zhan J., et al., 2020; Rooney M.R., et al., 2020; Liu J. et al., 2023). Согласно положениям чек-листа PRISMA-2020, обнаружена методологическая неоднородность систематического обзора: различия в размере выборки, сборе данных и методах анализа. Различные исследования, проведенные для анализа биодоступности Mg, дали разные результаты, исследования несопоставимы из-за использования разных методологий анализа. В едином исследовании схожи тем, что определяли эндогенные значения Mg. Согласно опубликованному систематическому обзору, посвященному исследованиям биодоступности Mg (Marta R. Pardo, et al., 2021) не существует стандартизированного протокола для изучения биодоступности различных форм минералов.

Нами было проведено исследование сравнительной биодоступности и БЭ ЛП, содержащих в составе цитрат Mg с определением эндогенного уровня Mg в цельной крови добровольцев во всех точках забора крови. Полученные эндогенные значения Mg были вариабельны и статистически значимо различались в двух независимых группах изучаемых препаратов (значение критерия Манна-Уитни – 0,009). Похожие результаты были продемонстрированы в опубликованных КИ. R. Rylander, 2014 одним из первых обратил внимание на то, что уровень Mg в сыворотке крови подвержен циркадным колебаниям. В проанализированных КИ были обнаружены статистически значимые различия в значении

эндогенного уровня концентрации Mg в сыворотке крови натошак между разными днями обследования (Greupner T. et al., 2020), были обнаружены циркадные ритмы колебания Mg в сыворотке и моче (Zhan J., et al., 2020), отмечена большая вариабельность эндогенных значений экскреции Mg с мочой в разных группах (Brilli E., et al., 2018), из-за высокого значения эндогенного уровня Mg, было исключено значение концентрации добровольца из анализа (Dolberg, et al., 2020). Для корректного вычисления ФК параметров значения концентраций были скорректированы с учетом эндогенного фона, определенного по всем точкам ФК кривой. Данный подход позволил избежать ошибок и неправильного расчета параметров. Результаты проводимого исследования показали, что изучаемые препараты биоэквивалентны (ДИ для C_{max} - 90,6–109,5; для AUC₀₋₁₂–91,0–111,4%, что укладывается в приемлемый диапазон 80–125%). На основании полученных значений эндогенного фона Mg были построены модели линейной регрессии взаимосвязи фоновой концентрации Mg и концентрации после приема изучаемых препаратов, убедительно свидетельствующие о высоком вкладе и линейной зависимости эндогенного значения Mg и параметра C_{max} изучаемых препаратов. Таким образом, построение модели линейной регрессии взаимосвязи фоновой концентрации Mg и концентрации после приема изучаемых препаратов может рассматриваться как один из возможных предикторов, используемый для оценки биодоступности ЛП, содержащих соли Mg (Blancquaert L., 2019; Beheshti, S., 2020).

Результаты исследования сравнительной фармакокинетики ЛП Mg оротата у добровольцев с определением эндогенного уровня в сыворотке крови в одной точке до приема препаратов выявили незначительную разницу между эндогенным и экзогенным уровнем Mg. Это связано с высоким эндогенным содержанием Mg (Rude R. K., 2012) и, как следствие, недостаточной чувствительностью аналитической методики для полученной незначительной разницы между эндогенным и экзогенным уровнем Mg.

При изучении биодоступности аналогов эндогенных веществ в некоторых случаях возможно рассматривать дизайн КИ сверх терапевтических доз, чтобы в большей степени разграничить эндогенную от экзогенной концентрации (Dissanayake S., 2010). Однако, для солей Mg, данный вариант тоже не является рациональным, так как на введение сверх терапевтических доз реагируют гомеостатические механизмы регуляции, которые не допустят повышение концентрации Mg выше физиологических значений. Данный факт приведет к необходимости сравнительного изучения параметров гомеостаза Mg, изучение выведения Mg в течение 24 часов из-за выраженных циркадных ритмов (Zhan J., et al., 2020; Rooney M.R., et al., 2020), оценки насыщенности его транспортеров, которых на сегодняшний день известно более десятка (Rylander R., 2014). Изучение в совокупности всех перечисленных параметров сделает изучение сравнительной биодоступности достаточно громоздким и трудновыполнимым (Rude,

R. K., 2010, 2012, Rylander R., 2014). В результате данного исследования были получены сопоставимые значения ФК параметров C_{max} и AUC_{0-10} . Однако, значения концентрации Mg в данном исследовании, которые на протяжении всех 10 часов забора крови статистически значимо не превышали величину исходного значения содержания Mg в сыворотке крови добровольцев, демонстрируют нерациональность проведения изучения биодоступности ЛП Mg (в данной дозировке 500 мг и выбранного дизайна) у здоровых добровольцев в рамках исследования сравнительной биодоступности. В исследовании терапевтической эквивалентности (не меньшей эффективности) по ФК конечной точке (содержание Mg в эритроцитах пациентов с изначальной гипомagneмией через 8 недель терапии) у пациентов с ХСН I–III ФК (по классификации NYHA) и подтвержденным дефицитом Mg было подтверждено сопоставимое увеличение содержания Mg оротата при приеме 3 раза в день в течение 8 недель. С целью мониторинга концентрации Mg была выбрана методика определения содержания Mg в эритроцитах, поскольку Mg является преимущественно внутриклеточным элементом, и концентрация Mg в эритроцитах может дать раннее указание на дефицит Mg (Al Alawi A. M., et al., 2018). Через 6 и 8 недель терапии было отмечено статистически значимое, по отношению к исходному состоянию, увеличение содержания Mg в эритроцитах в группе пациентов, принимающих Mg оротат ($p > 0.05$) и в группе пациентов, принимавших Mg оротат и калия оротат ($p > 0.05$). Разница в частоте достижения ПКТ (частота достижения физиологического уровня содержания Mg в эритроцитах крови) составила 4,2% (95% ДИ - 0,0094; 0,0934), что меньше запланированной границы не меньшей эффективности, равной 20%.

Полученные результаты подтверждают не меньшую эффективность (биодоступность) изучаемых препаратов Mg. В КИ сравнительной биодоступности ЛП Mg у пациентов с гипомagneмией в условиях длительной терапии, предложенная ПКТ - оценка частоты достижения физиологического уровня Mg в эритроцитах с предварительно установленной границей не меньшей биодоступности, обеспечивает достоверное подтверждение сопоставимой биодоступности ЛП Mg оротата. Данное исследование позволяет оценить содержание Mg в месте оказания его фармакодинамического эффекта, что и является научной основой термина биодоступности.

Проведен систематический обзор, используя принцип PICOS, по изучению биодоступности ЛП, аналогов эндогенных соединений, содержащих Ca. Проанализированы результаты КИ по изучению биодоступности ЛП, содержащих Ca, описанные в открытых источниках литературы за 2017–2024 гг. Было найдено 232 результата, только 5 статей отвечали поисковому запросу. Изучение концентрации Ca в сыворотке крови и моче для измерения биодоступности имеет решающее значение. Площадь под кривой (AUC) и пиковые концентрации (C_{max}) являются стандартными показателями, используемыми для оценки

абсорбции. Рациональным является включать оценку различных биомаркеров в КИ по изучению биодоступности ЛП Са, таким биомаркером может быть ПТГ, как один из гормонов, регулирующих фосфатно-кальцевый гомеостаз.

Нами были проведены КИ для изучения фармакокинетики ЛП, содержащих ионы Са, по фармакодинамическим конечным точкам. В качестве фармакодинамических ПКТ выбраны параметры кальцевого гомеостаза (экскреция Са с мочой в течение 8 ч, среднее содержания Са в моче, кальцево-креатининовый коэффициент) и концентрация ПТГ через два часа после приема препаратов. В качестве ФК ВКТ были выбраны значение AUC_{0-8} и значение C_{max} общего Са сыворотки. Не было выявлено значимых различий по фармакодинамической ПКТ. Для учета эндогенного уровня Са, был проведен пересчет концентраций – от значения концентрации в определенной точки ФК кривой вычиталось значение уровня концентрации Са в исходной точке. При анализе средних значений концентраций общего Са сыворотки у добровольцев при приеме изучаемых препаратов, установлено, что полученные значения сопоставимы и не имеют статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Средние значения основных ФК параметров так же сопоставимы и не имеют статистически значимых различий. Таким образом, достигнута статистическая цель исследования, направленная на доказательство того, что при однократном разовом приеме изучаемого препарата абсорбируется не меньшее количество Са, чем при приеме препарата сравнения.

Показана сопоставимая биодоступность препаратов как по фармакодинамическим ПКТ, так и по ФК ВКТ (AUC_{0-8} и C_{max}). Дополнение фармакодинамических ПКТ к ФК конечным точкам расширяет возможности оценки биодоступности препаратов аналогов эндогенных соединений. Для проведения экспертной оценки всасывания эндогенного вещества Са из различных ЛП и сравнения биодоступности, наряду с использованием стандартного способа расчета AUC_{0-t} общего Са сыворотки, целесообразно оценивать экскрецию Са с мочой с пересчетом на экскрецию креатинина у добровольцев. Это дает возможность учитывать гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию эндогенных соединений, включая механизмы выведения соединений. Снижение концентрации ПТГ после приема препарата Са является проявлением биологически значимого эффекта. Совокупный учет этих параметров дает возможность провести объективную экспертную оценку относительной биодоступности ЛП, содержащих эндогенное вещество – Са.

Проведен систематический обзор, используя принцип PICOS, по изучению биодоступности ЛП, аналогов эндогенных соединений, содержащих Fe, для анализа дизайнов, учета эндогенного уровня и корректировки ФК параметров в результатах КИ, опубликованных в литературе за период с 2015 по 2025 г. Поиск выявил 346 записей, только 6 исследований соответствовали критериям включения в качественный синтез. Было выявлено, что существует

значительная вариабельность между лабораториями и методами измерения основных биомаркеров Fe; классические биомаркеры не позволяют точно разделить эндогенное и экзогенное Fe; стабильные изотопы Fe с ICP-MS анализом представляют наиболее точный подход.

Нами были проведены КИ для изучения фармакокинетики ЛП, содержащих ионы Fe у пациентов с подтвержденным дефицитом Fe. В исследовании принимали участие пациентки сопоставимые по основным показателям обмена Fe (уровень гемоглобина, Fe, насыщение трансферрина Fe), но статистически значимо $p < 0,05$ различались по уровням ферритина и гепсидина. Учитывая, высокий эндогенный уровень Fe и волнообразное колебание его после приема, в данном исследовании был предусмотрен расчет ФК параметров с учетом эндогенного уровня Fe. Среднее значение AUC_{0-10} эндогенного уровня Fe у пациентов с ЖДА + АХЗ статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем таковое у пациентов с ЖДА. Применение ЛП, содержащих 200 мг сульфата Fe в комбинации с 120 мг аскорбиновой кислотой у пациентов с ЖДА + АХЗ, привело к статистически значимому повышению среднего значения AUC_{0-10} по сравнению с базовым значением AUC_{0-10} . Но, это значение было статистически значимо ниже, чем таковое у пациентов с ЖДА. Так же различалось значение C_{max} Fe в крови. Результаты данного исследования показали различные значения параметров ФК ЛП, содержащих сульфат Fe в комбинации с аскорбиновой кислотой у пациенток с ЖДА + АХЗ и у пациенток с ЖДА. Была построена регрессионная модель зависимости Fe, гепсидина, ферритина и исходных показателей AUC_{0-10} , AUC_{0-10} после приема препаратов Fe, C_{max} для обеих исследуемых групп. В модели линейной регрессии установлен вклад факторов, определяющих всасывание Fe: это ферритин, гепсидин, наибольший вклад внес эндогенный уровень Fe.

Полученные результаты подтверждают необходимость определения эндогенного уровня Fe и корректировку ФК параметров. При планировании исследований сравнительной биодоступности препаратов Fe с участием пациентов с железодефицитом, рациональным будет проводить стратификацию по уровню гепсидина.

Таким образом, проведенное комплексное исследование, включающее биофармацевтическую часть исследования, клиническую и фармакокинетическую часть, а также исследование прогностической роли с построением линейных регрессионных моделей взаимосвязи фоновых концентраций аналитов и их фармакокинетических показателей позволило разработать методологические подходы к планированию, проведению и анализу альтернативных дизайнов исследования БЭ ЛП - аналогов эндогенных соединений на примере Mg, Ca и Fe.

ВЫВОДЫ

1. Основными причинами выбора адаптивного дизайна было отнесение ЛП к новым и/или малоизученным ЛП. В 100% протоколов предусматривалась возможная корректировка размера выборки участников исследования, в 79,5% расчет размера выборки для 1-го этапа исследования не проводился в связи с отсутствием данных о значениях CV_{intra} фармакокинетических параметров.

2. В 53,8% МНН была выявлена переоценка в планируемых и фактических значениях CV_{intra} ; в 34,6% - недооценка; в 11,5% - совпадение значений CV_{intra} . Недооценка CV_{intra} на 10–15% приводит к критическому снижению статистической мощности, увеличивая риск ошибки II рода при стандартном дизайне и оправдывает выбор адаптивного дизайна. В протоколах отсутствовали данные исследований кинетики растворения *in vitro*, как предиктора потенциальной не биоэквивалентности ЛП.

3. Оптимальный объем биофармацевтических исследований *in vitro* для подтверждения сопоставимого профиля растворения *in vitro* и прогнозирования эквивалентности ЛП *in vivo* и выбора дизайна последующих КИ БЭ, в частности адаптивного дизайна составляет: для ЛП немедленного высвобождения - проведение ТСКР в 4-х средах растворения (с pH 1,2; 4,5 и 6,8 и в среде контроля качества); для ЛП отсроченного высвобождения - проведение 2-х ТСКР в 2-е стадии: 1-ый - кислотная стадия с pH 1,2 и далее буферная стадия с pH 6,8; 2-ой - кислотная стадия с pH 4,5 и далее буферная стадия с pH 6,8; для ЛП пролонгированного высвобождения - проведение ТСКР в 4-х средах растворения (с pH 1,2; 4,5 и 6,8 и в среде контроля качества) с не менее 3-мя точками.

4. Проведенные систематические обзоры результатов КИ, подтверждают необходимость определения эндогенного уровня магния, кальция и железа с последующей корректировкой фармакокинетических параметров. Выбор дизайна КИ БЭ аналогов эндогенных соединений (магний, кальций, железо) зависит от значения эндогенного фона (высокий у кальция), от вариабельности эндогенной концентрации (высокая у магния, максимальная у железа), параметров гомеостаза (гормональная регуляция: $iPTH$ для кальция; гепсидин, ферритин для железа) и изученности вариабельности фармакокинетических параметров.

5. Для установления биоэквивалентности ЛП магния цитрата у здоровых добровольцев, целесообразным является дизайн с определением эндогенной концентрации магния во всех временных точках фармакокинетической кривой и коррекцией значений C_{max} и AUC_{0-12} с вычитанием средних значений эндогенного уровня магния. 90% ДИ для C_{max} составил 90,6–109,5% (GMR — 1,001, CV_{intra} — 48%), для AUC_{0-12} — 91,0–111,4% (GMR — 1,012, CV_{intra} — 35%). В модели линейной регрессии статистически значимо ($p < 0,005$) были учтены 42,3% и

44,4% фактора ($R^2 = 0,423$ и $0,444$) – эндогенного уровня магния, определяющего значение C_{max} магния.

6. Для изучения сравнительной биодоступности ЛП магния оротата у пациентов с гипوماгнемией целесообразным является дизайн исследования не меньшей биодоступности исследуемых препаратов с оценкой частоты достижения физиологического уровня магния в эритроцитах. К 8-й неделе терапии частота достижения физиологического уровня магния в эритроцитах составила 98,5% в основной группе и 94,3% в группе сравнения. Разница в частоте достижения ПКТ — 4,2% (95% ДИ: -0,0094; 0,0934) — оказалась меньше установленной границы не меньшей биодоступности (20%), что свидетельствует о не меньшей биодоступности исследуемых препаратов в условиях длительной терапии у пациентов с сопутствующей патологией.

7. Для подтверждения терапевтической эквивалентности ЛП, содержащих кальций целесообразным, является выбор дизайна КИ не меньшей эффективности с оценкой фармакодинамических конечных точек. Полученные 90% ДИ для AUC_{0-8} (90,78–94,77%, GMR 92,764) и C_{max} (94,16–98,05%, GMR 96,087) находились выше установленной границы не меньшей эффективности ($NIM = -0,45$ ммоль/л*ч) и полностью находились в пределах установленных границ БЭ (80–125%). Оценка фармакодинамических конечных точек — параметров кальциевого гомеостаза и изменения концентрации $iPTH$ (снижение при приеме тестируемого препарата – на 51,2%; при приеме препарата сравнения – на 52,3%, $p > 0,05$, тест Манна-Уитни) — свидетельствовала о сопоставимом биологическом эффекте кальция.

8. Для оценки фармакокинетики ЛП железа сульфата у пациенток с подтвержденным дефицитом железа (ЖДА и ЖДА+АХЗ) оптимальным дизайном является КИ с параллельными группами, учитывая длительный период полувыведения железа, высокий уровень вариабельности абсорбции: у пациенток с ЖДА AUC_{0-10} достигло $310,18 \pm 73,02$ мкмоль*час/л vs с эндогенным уровнем железа - $150,96 \pm 43,97$ мкмоль*час/л, ($p < 0,05$, Т-тест); у пациенток с ЖДА+АХЗ AUC_{0-10} достигло $147,39 \pm 29,43$ мкмоль*час/л vs с эндогенным уровнем железа - $112,65 \pm 15,88$ мкмоль*час/л, ($p < 0,05$, Т-тест).

9. В модели линейной регрессии установлен вклад факторов, определяющих всасывание железа (AUC_{0-10} после приема препаратов железа и C_{max}), для ферритина от 4,8% до 12,2%; для гепсидина с 6,3% до 10,1%. Наибольший вклад внес эндогенный уровень железа – от 21,3% до 27,5%. Результаты исследований демонстрируют рациональность стратификации пациенток с ЖДА по уровням ферритина и гепсидина при изучении фармакокинетики препаратов железа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Отчет ТСКР рекомендуется оформлять в соответствии с разработанным Чек-листом, согласно решению Экспертной панели по биофармацевтическим исследованиям ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ. На этапе планирования КИ БЭ, с целью выбора объема биофармацевтических исследований целесообразно использовать положения Решения Совета ЕЭК N 93 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения от 26 ноября 2025 г.», в которые вошли решения Экспертной панели по биофармацевтическим исследованиям ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ, основанные на материалах диссертационного исследования.

2. Разработанную диссертантом базу данных «Значения коэффициента вариабельности и фармакокинетических параметров лекарственных препаратов для исследования биоэквивалентности» Ерёменко Н. Н., Горячев Д. В., Гаврилова Е. Е., Трубин В. Ю. целесообразно использовать при планировании исследования БЭ: с целью расчёта размера выборки для планируемого исследования КИ БЭ; с целью выбора рационального дизайна КИ БЭ; с целью обоснования выбора исследуемой популяции в КИ БЭ.

Таблица 9 - Расчет размера выборки для КИ БЭ, используя значениям CV_{intra} базы данных

Формула	Переменные
Для перекрестного дизайна с данными CV_{intra}	
$n = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^2 * 2 * CV^2_{intra}}{\Delta^2}$	Где: $Z_{1-\alpha/2}$ — квантиль нормального распределения для уровня значимости α (обычно 1.96 при $\alpha=0.05$); $Z_{1-\beta}$ — квантиль для мощности (0.84 при 80%) CV_{intra} — внутрииндивидуальный коэффициент вариабельности в %; Δ — критерий биоэквивалентности 0,20 (или 20%) или 0,10 или 10% для ЛП с узким терапевтическим диапазоном.
Для параллельного дизайна с данными CV_{total}	
$n = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^2 * 2 * CV^2_{total}}{2\alpha}$	Где: $Z_{1-\alpha/2}$ — квантиль нормального распределения для уровня значимости α (обычно 1.96 при $\alpha=0.05$); $Z_{1-\beta}$ — квантиль для мощности (0.84 при 80%); CV_{total} — общий коэффициент вариабельности в %; Δ — критерий БЭ (обычно 0.05 для 95% доверительного интервала)
Формула расчета CV_{intra} с данными 90% ДИ	

Продолжение Таблицы 9

$CV_{intra} = \sqrt{eMSE} - 1 * 100\%$	Где: MSE — средний квадрат ошибки, отражающий внутрииндивидуальную вариабельность на логарифмической шкале
$MSE = \frac{(\ln(U) - \ln(L))^2}{(2 * t_{0.95, df})^2}$	Где: $t_{0.95, df}$ — квантиль t-распределения для соответствующего числа степеней свободы (обычно $df=n-2$ для биоэквивалентности, где n — число субъектов)

3. При выборе адаптивного дизайна КИ БЭ рекомендуется следующий алгоритм последовательности оценок:

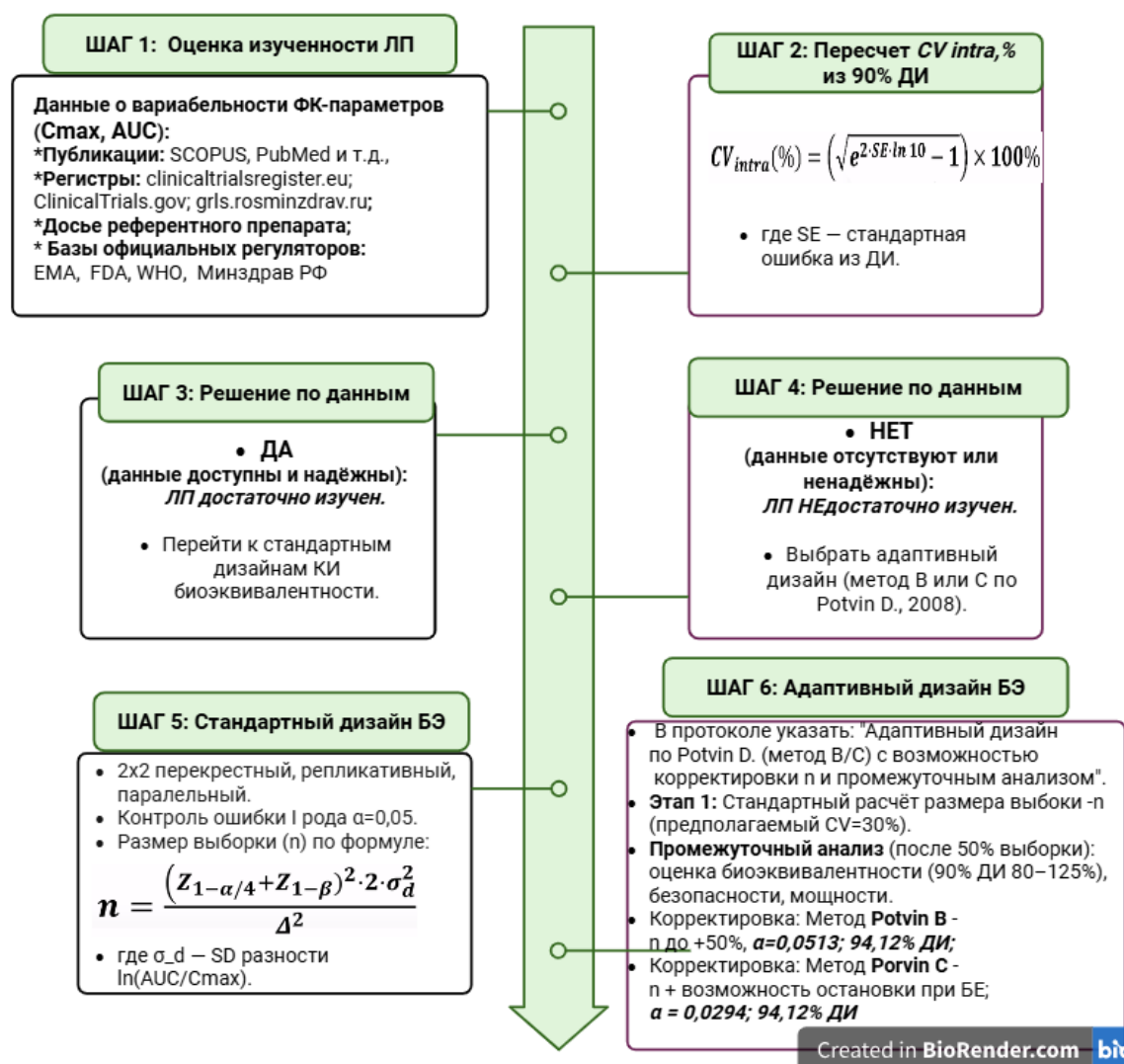


Рисунок 6 - Критерии принятия решений при выборе адаптивного дизайна в КИ БЭ

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ерёменко, Н. Н.** Изучение гомеостатических механизмов поддержания уровня эндогенного Са для сравнительной оценки всасывания препаратов Са из желудочно-кишечного тракта / Н. Н. Ерёменко, Е. В. Ших, С. Ю. Сереброва // **Молекулярная медицина.** – 2018. – Т.16. – № 4. – С. 29-34. [Chemical Abstracts] DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-04-05>

2. Possible ways of studying pharmacokinetic parameters of calcium preparations / **N. N. Eremenko**, E. V. Shikh, S. Yu. Serebrova, D. V. Goryachev // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. - 2018. – Vol.52. – No.3. – P. 195- 197. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Springer] DOI:[10.1007/s11094-018-1789-2](https://doi.org/10.1007/s11094-018-1789-2)
3. **Ерёменко, Н. Н.** Исследование фармакокинетики препаратов Ca с оценкой фармакодинамических конечных точек / Н. Н. Ерёменко, Е. В. Ших, С. Ю. Сереброва // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2018. – Том 81. – № 7. – С.25-28. [Scopus] DOI: [10.30906/0869-2092-2018-81-7-25-28](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-7-25-28)
4. Клинико-фармакологические подходы к изучению фармакокинетических параметров - аналогов эндогенных соединений, содержащих кальций / **Н. Н. Ерёменко**, Е. В. Ших, С. Ю. Сереброва, Д. В. Горячев, А. Б. Прокофьев // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. – 2018. – Том 81. – № 8. – С. 19-22. [Scopus, PubMed, Chemical Abstracts] DOI: [10.30906/0869-2092-2018-81-8-19-22](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-8-19-22)
5. Complex method for calculating total serum calcium concentration / **Natalia N. Eremenko**, Eugenia V. Shikh, Svetlana Y. Serebrova // **Drug Metabolism and Personalized Therapy (DMPT)**. - 2018. – Vol. 33.– P. 135-139. [Scopus] DOI: [10.1515/dmpt-2018-0009](https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0009)
6. Comparative study of the bioavailability of magnesium salts / **Natalia N. Eremenko**, Eugenia V. Shikh, Svetlana Y. Serebrova, J. M. Sizova // **Drug Metabolism and Personalized Therapy (DMPT)**. – 2019. – Vol. 34. – № 3. – P. 4. [Scopus] DOI: [10.1515/dmpt-2019-0004](https://doi.org/10.1515/dmpt-2019-0004)
7. Kinetics of Omeprazole Release from Enteric Dosage Forms of Different Manufacturers / S. Yu. Serebrova, D. O. Kurguzova, L. M. Krasnykh, G.F. Vasilenko, E. YU. Demchenkova, **N.N. Eremenko**, E.N. Kareva, A.B. Ppokofiev // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. – 2024. – Vol. 57 - №.10. – P. 1647-1654. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Springer] DOI:[10.1007/s11094-024-03060-x](https://doi.org/10.1007/s11094-024-03060-x)
8. **Еременко, Н.Н.** Анализ особенностей планирования исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном для лекарственных препаратов, аналогов эндогенных соединений адеметионина / Н. Н. Еременко // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2025. – Т. 14 - № 2. – С. 204-211. [Scopus] <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2028>
9. Воспроизведенные лекарственные препараты прямого противовирусного действия для терапии гепатита С: особенности исследований биоэквивалентности. / **Н. Н. Ерёменко**, Н. Е. Уварова, С. Ю. Сереброва, Е. Ю. Демченкова, Е.В. Ших. / **Медицинский совет**. – 2023. –Т. 17 – № 8. – С. 158–167. [Scopus] <https://doi.org/10.21518/ms2023-143>
10. **Ерёменко, Н. Н.** Модель логистической регрессии: влияние эндогенного уровня Mg на концентрацию препаратов Mg в исследовании биоэквивалентности. / Н. Н. Ерёменко, Е.

В. Ших, Г.В. Раменская // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2023. – Т. 57. – №5. – С. 3-8. [RSCI]

11. **Ерёменко, Н. Н.** Выбор адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности. Критерии принятия решений. / Н.Н. Ерёменко, Д.В. Горячев. // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2023. – Т. 57, – №6, – С. 65-72. [RSCI]

12. **Ерёменко, Н. Н.** Особенности планирования и проведения исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном для лекарственных препаратов, аналогов эндогенных соединений. / Н.Н. Ерёменко, Д.В. Горячев. // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2023. – Т.57. – №10. С. 57-64. [RSCI]

13. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов с нелинейной фармакокинетикой / Н. Е. Уварова, **Н. Н. Ерёменко**, Г. В. Раменская, Д. В. Горячев // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2021. – Т. 55. – № 1. – С. 3-7. [RSCI]

14. **Ерёменко, Н. Н.** Динамика уровня паратиреоидного гормона для сравнительной оценки всасывания препаратов Са из желудочно-кишечного тракта / Н. Н. Ерёменко, Е. В. Ших, С. Ю. Сереброва // **Патогенез.** – 2016. – Т.14. – № 4. – С. 69-73.

15. Соответствие профиля растворения Ферретаб комп. требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам модифицированного высвобождения: оптимизация биофармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств / Е. В. Ших, **Н. Н. Еременко**, А. Е. Пахомова, А. В. Поздняков // **Фармакология & Фармакотерапия.** – 2024. – № 4. – С. 8-16.

16. Особенности фармакокинетики препаратов Fe у больных с анемией хронических заболеваний. Когортное исследование. / А. В. Поздняков, А. А. Астаповский, В. Н. Дроздов, **Н. Н. Еременко**, Е. В. Ших // **Фарматека.** – 2026. – Т. 33. - №1. – С.180-186.

17. Фармакологическая гастропротекция: показания, возможности и риски / С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Е. Ю. Есакова, М. В. Журавлева, **Н. Н. Ерёменко**, Р. Е. Казаков // **Медицинский совет.** – 2025. – Т. 19. - № 15. – С. 74-84. [Scopus] <https://doi.org/10.21518/ms2025-398>

18. **Ерёменко, Н. Н.** Оценка фармакокинетики эндогенных соединений на примере препаратов Са / Н. Н. Еременко, Д. В. Горячев, Е. В. Ших // **Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения.** – 2017. – Том 7. – № 2. — С. 104 -110.

19. "PATIENT'S RISK" при проведении исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов / Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, А. Л. Хохлов, А. Е. Мирошников, А. М. Шитова, **Н. Н. Ерёменко** // **Медицинская этика.** – 2018 – Т. 6, № 1. – С. 26-32.

20. Экспертные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов, являющихся аналогами эндогенных соединений, в рамках Российского законодательства и международного права / Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, А. П. Соловьева, И. В. Кокин, **Н. Н. Ерёмченко** // **Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.** – 2018. – Том 8. – № 1. – С. 6–10.

21. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов. / Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, А. П. Соловьева, **Н. Н. Еременко** // **Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.** – 2018. – Т.8 – № 2. – С.92-98.

22. Планирование программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения хронического гепатита С / А. И. Губенко, **Н. Н. Ерёмченко** // **Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.** – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 6-13.

23. Регуляторные требования Европейского агентства по лекарственным средствам к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением / Д. П. Ромодановский, **Н. Н. Еременко**, Д. В. Горячев // **Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.** – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 28-33.

24. Современные регуляторные требования FDA к валидации биоаналитических методик в сравнении с требованиями ЕАЭС / Н. Е. Уварова, **Н. Н. Ерёмченко**, Г. В. Раменская, Д. В. Горячев, В. В. Смирнов // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2019. – Т. 53. – № 8. – С. 45–52. [RSCI]

25. **Ерёмченко, Н. Н.** Фармакокинетические исследования (исследования биодоступности) препаратов Mg. / Н. Н. Еременко, Е. В. Ших, Н. Е. Уварова // **Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.** – 2022. – Т. 13. – № 2-1. – С. 302-315.

26. Рациональные комбинации в фармакотерапии железодефицита / Е. В. Ших, А. А. Махова, **Н. Н. Еременко**, Г. В. Раменская, О. Б. Дорогун // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2023. – Т.22. – №3, С. 108–116. [RSCI, Scopus, BAK] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2025.373>

27. **Еременко, Н. Н.** Влияние пищи на биодоступность лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности: сравнительный анализ нормативных документов / Н. Н. Еременко // **Безопасность и риск фармакотерапии.** – 2025. – Т. 13, № 1. – С. 86-93. [Scopus] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93>

28. **Еременко, Н. Н.** Экспертиза отдельных групп лекарственных средств // Руководство по экспертизе лекарственных средств: в 3 томах / под редакцией В. В. Косенко. — Том 1. — Москва: Типография Миттель Пресс, 2025. — Глава VII. — С. 166-188. — ISBN 978-5-6052824-6-4. — Текст: непосредственный.

29. Методологические подходы к фармакокинетическим исследованиям веществ эндогенного происхождения / **Н. Н. Ерёменко**, Е. В. Ших, С. Ю. Сереброва, Д. В. Горячев. — Текст: непосредственный // V съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств»: материалы съезда / Издательский дом «Фолиум». — Москва, 2018. — Том 81. — Приложение. — С. 78.

30. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622327 Российская Федерация. Значения коэффициента вариабельности и фармакокинетических параметров лекарственных препаратов для исследования биоэквивалентности – база данных: № 2023621935: заявл. 23.06.2023: опубл. 11.07.2023 / **Ерёменко Н. Н.**, Горячев Д. В., Гаврилова Е. Е., Трубин В. Ю. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АХЗ – анемия хронических заболеваний
 БФИ – биофармацевтические исследования
 БЭ - биоэквивалентность
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
 ВКТ – вторичные конечные точки
 ГРЛС - государственный реестр лекарственных средств
 ДИ - доверительный интервал
 ЕАЭС – Евразийский экономический союз
 ЖДА – железодефицитная анемия
 КИ – клинические исследования
 ЛП - лекарственный препарат
 МНН – международное непатентованное наименование
 ПКТ – первичные конечные точки
 ПТГ – паратиреоидный гормон
 СД – суточная доза
 ТСКР – тест сравнительной кинетики растворения
 ФК - фармакокинетический
 ХСН I-III ФК – хроническая сердечная недостаточность I-III функциональный класс
 AUC(0-t) – площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация - время»
 Са - кальций
 С_{max} – максимальная концентрация изучаемого анализа
 CV intra -коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности
 ЕМА – Европейское медицинское агентство
 Fe - железо
 FDA - управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США
 ИСН - международный совет по гармонизации
 Mg – магний