

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Ших Евгения Валерьевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. Адаптивный дизайн в исследованиях биоэквивалентности	20
1.1.1. Рекомендации по планированию и проведению исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с адаптивным дизайном.....	23
1.1.2. Адаптивный дизайн в исследованиях биоэквивалентности лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений.....	25
1.2. Систематический обзор по изучению биодоступности препаратов магния и методах определения эндогенного уровня магния	32
1.3. Систематический обзор по изучению биодоступности препаратов кальция ..	61
1.4. Систематический обзор по изучению биодоступности препаратов железа и методах определения эндогенного уровня железа	84
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	96
2.1. Структура организации исследования	96
2.2. Регламентирующие нормативные документы	101
2.3. Анализ исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном	102
2.4. Разработка критериев принятия решения при выборе адаптивного дизайна, создание базы данных	103
2.5. Создание Экспертной панели по биофармацевтическим препаратам	104
2.6. Дизайн клинических исследований и характеристика подгрупп.....	104
2.6.1. Клинические исследования с участием добровольцев.....	104
2.6.2. Клинические исследования с участием пациентов.....	107
2.6.2.1. Клинические исследования с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью и подтвержденным дефицитом магния	107
2.6.2.2. Клинические исследования с участием пациентов с железодефицитной анемией и с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний	108
2.7. Исследуемые препараты-аналоги эндогенных соединений	109
2.8. Конечные точки клинических исследований	113
2.8.1. Конечные точки в исследованиях биоэквивалентности магния цитрата....	113

2.8.2. Конечные точки в клинических исследованиях сравнительной фармакокинетики магния оротата	113
2.8.3. Конечные точки в клинических исследованиях с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом магния	113
2.8.4. Конечные точки в клинических исследованиях сравнительной фармакокинетики препаратов кальция	114
2.8.5. Конечные точки в клинических исследованиях с участием пациентов с дефицитом железа	114
2.9. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки.....	115
2.9.1. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки для клинических исследований биоэквивалентности магния цитрата.....	115
2.9.2. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки для клинических исследований сравнительной фармакокинетики магния оротата.....	116
2.9.3. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки для клинических исследований сравнительной фармакокинетики препаратов кальция по фармакодинамическим конечным точкам	117
2.9.4. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки для клинических исследований сравнительной фармакокинетики препаратов железа	119
2.10. Методология проведения исследований фармакокинетики лекарственных препаратов-аналогов эндогенных соединений.....	120
2.10.1. Стандартизация диеты.....	120
2.10.2. Обоснование схемы отбора проб крови.....	121
2.10.2.1. Отбор образцов в исследованиях биоэквивалентности магния цитрата	122
2.10.2.2. Отбор образцов в исследованиях фармакокинетики препаратов магния оротата.....	122
2.10.2.3. Отбор образцов в исследованиях фармакокинетики препаратов кальция	122
2.10.2.4. Отбор образцов в исследованиях фармакокинетики препаратов железа	123
2.10.3. Методы расчета фармакокинетических параметров	123

2.11. Методы определения концентрации исследуемых биоаналитов.....	124
2.12. Систематический обзор по изучению биодоступности препаратов магния, кальция, железа	128
2.13. Статистический анализ.....	129
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	132
3.1. Исследование биоэквивалентности с адаптивным дизайном.....	132
3.1.1. Ретроспективный анализ протоколов и отчетов исследований биоэквивалентности с использованием адаптивного дизайна	132
3.1.2. Особенности планирования и проведения клинических исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном для лекарственных препаратов- аналогов эндогенных соединений	157
3.2. Разработка критериев принятия решений при выборе адаптивного дизайна биоэквивалентности	164
3.3. Разработка базы данных	167
3.3.1. Краткое описание возможностей работы с базой данных	167
3.3.2. Использование результатов исследований базы данных	169
3.4. Работа экспертной панели по биофармацевтическим препаратам	173
3.4.1. Тест сравнительной кинетики растворения для лекарственных форм с немедленным высвобождением	173
3.4.2. Тест сравнительной кинетики растворения для лекарственных форм с модифицированным высвобождением.....	174
3.4.2.1. Тест сравнительной кинетики растворения для препаратов с кишечнорастворимой оболочкой.....	175
3.4.2.2. Тест сравнительной кинетики растворения для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением	176
3.4.2.3. Тест сравнительной кинетики растворения в спиртовых растворах	177
3.4.2.4. Результаты сравнительной кинетики растворения железа фумарат + фолиевая кислота, капсулы с пролонгированным высвобождением	177
3.4.3. Данные исследований кинетики растворения in vitro, как предиктор потенциальной не биоэквивалентности лекарственных препаратов.....	182

3.5. Клинические исследования препаратов, содержащих ионы магния	183
3.5.1. Исследование сравнительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов магния цитрата	184
3.5.2. Исследование сравнительной фармакокинетики препаратов магния оротата.....	188
3.5.2.1. Исследование сравнительной фармакокинетики магния оротата у добровольцев	189
3.5.2.2. Терапевтическая эквивалентность по фармакокинетической конечной точке у пациентов с гипомagneмией	192
3.6. Клинические исследования препаратов, содержащих ионы кальция	202
3.6.1. Исследования сравнительной фармакокинетики препаратов кальция по первичным фармакодинамическим конечным точкам	202
3.6.1.1. Параметры кальциевого гомеостаза.....	207
3.6.1.2. Концентрация паратиреоидного гормона.....	210
3.6.1.3. Вторичные фармакокинетические конечные точки	211
3.7. Клинические исследования препаратов, содержащих ионы железа	215
3.7.1. Исследования сравнительной фармакокинетики препаратов железа у пациенток с дефицитом железа	215
3.8. Результаты исследования прогностической роли.....	220
3.8.1. Прогностическая модель линейной регрессии для препаратов магния	220
3.8.2. Прогностическая модель линейной регрессии для препаратов железа.....	222
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	227
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	245
ВЫВОДЫ	247
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	250
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	253
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	254
Приложение А	290
Приложение Б.....	302

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Клиническое исследование (КИ) биоэквивалентности (БЭ) в рамках действия нормативно-правовых актов Евразийского экономического союза [31] рассматривается шире, чем в рамках национальной процедуры [42].

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 [79].

В 2019 г FDA обновило Руководство по адаптивному дизайну в КИ [54], где рассматриваются возможные виды модификации для КИ. В 2023 г. FDA выпустило дополнение [80] к проекту руководства FDA по статистическим подходам к установлению БЭ [80], 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 [151, 152].

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 аналита и $AUC(0-t)$ – площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация - время» изучаемого аналита; 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 [29, 31] КИ БЭ должны проводиться и для лекарственных препаратов (ЛП), которые в рамках действия 61 ФЗ [42] 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 [31]; Investigation of bioequivalence European Medicines Agency, 2010 [121]; Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA. Food and Drug Administration, 2013 [81]; ICH M13A Guideline on

bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms, 2024 [154]; ICH M13B Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms - additional strengths biowaiver, 2025 [153], 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 [152], 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 [54], а в 2021 г. Обновила руководство по исследованиям БЭ - Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA, 2021 [81].

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 - Оксидиметрический 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 [225].

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Адаптивный дизайн в исследованиях биоэквивалентности

КИ БЭ в рамках Евразийского экономического союза [29, 31] рассматривается намного шире, чем в рамках национальной процедуры [42]. Классический дизайн КИ БЭ дополняется новыми видами дизайна и адаптациями. Выбор дизайна КИ БЭ должен быть обоснован и корректно спланирован, что является залогом качественно проведенного исследования и подтверждения сопоставимой биодоступности ЛП в выбранных границах признания БЭ с приемлемой мощностью исследования. КИ БЭ проводят с целью доказать эквивалентность воспроизведенного или гибридного ЛП референтному ЛП по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и КИ, проведенных в отношении референтного ЛП, на воспроизведенный или гибридный ЛП [31].

Поскольку КИ БЭ чаще всего проводятся с использованием перекрестного дизайна, то для определения размера выборки добровольцев, участвующих в исследовании, необходима информация о значениях внутрииндивидуального коэффициента вариации (CV_{intra}) для фармакокинетических параметров (максимальной концентрации, C_{max} и площади под кривой «концентрация – время», AUC).

В литературе все чаще встречаются работы авторов, которые пытаются систематизировать данные о CV_{intra} различных фармацевтических субстанций, разных лекарственных форм для облегчения работы при планировании будущих исследований биоэквивалентности.

В исследовании Yi Lin Lee, et al, 2017 [224] была собрана информация о значениях CV_{intra} , C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ из 43 КИ БЭ (37 ЛП с немедленным высвобождением, 6 – с пролонгированным высвобождением) из 28 различных фармацевтических субстанций.

Someswara Rao. K et al., 2019 [158] предприняли попытку собрать данные о значениях CV_{intra} фармакокинетических параметров противоопухолевых ЛП.

В работе Chung, I., et al., 2018 [98] было показано, что существуют значительные различия между результатами БЭ идентичных воспроизведенных ЛП. Было отмечено, что при планировании исследования расчет размера выборки на основе единственного результата БЭ может быть недостаточным для достижения достаточной мощности исследования.

Однако, для некоторых ЛП в открытых литературных источниках отсутствует информация о значениях CV_{intra} для фармакокинетических показателей C_{max} и AUC, или данная информация является противоречивой. Публикация результатов КИ БЭ позволит выявить недостающую или противоречивую информацию о вариабельности параметров БЭ, что предоставит полезные инструменты для планирования будущих КИ БЭ.

Для подобных ЛП возможно проведение КИ БЭ с адаптивным (последовательным) дизайном. Групповой последовательный анализ и адаптивный дизайн не использовались в КИ БЭ до 2008 года, когда Potvin D и др. [75] предложили гибрид группового последовательного дизайна и адаптивного дизайна: двухэтапный групповой последовательный дизайн с переоценкой размера выборки на основе дисперсии, оцененной на первом этапе. Potvin D рекомендовал три метода: метод В, С и D, которые представляли собой три варианта адаптивных последовательных методов [75, 258]. Позже Kieser M. и Rauch G., 2015 [173], Maurer W. и др. 2018 [188], Zhu L. и Sun W, и др. 2019 [276] и Shengjie Liu и др., 2020 [69] предложили более адаптивные проекты для КИ БЭ.

В настоящее время количество адаптивных дизайнов в КИ БЭ растет во всех странах. Так в Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США, FDA (Food and Drug Administration, далее - FDA) [130] с 2006 года по 2019 год количество заявок на проведение КИ БЭ с адаптивным дизайном было подано 2829 ЛП по 281 МНН; в РФ, по данным официального портала МЗ РФ – Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС)

количество одобренных протоколов биоэквивалентности с адаптивным дизайном с 2015- 2026 год равнялось 260.

Согласно позиции Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения ((International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)), адаптивный дизайн КИ представляет собой современный и гибкий подход, позволяющий вносить изменения в протоколы исследований на основе анализа накопленных данных [151].

Адаптивный дизайн в КИ БЭ обеспечивают гибкость исследования, но также сопряжен с рядом проблем, которые могут повлиять на целостность и эффективность исследований. Эти проблемы обусловлены сложностью адаптивных методологий, достоверностью статистических данных и необходимостью строгого планирования. Понимание данных проблем имеет решающее значение для оптимизации использования адаптивных дизайнов в КИ БЭ.

Сложность дизайна и анализа. Адаптивные дизайны требуют сложных статистических методов, которые могут усложнить анализ и интерпретацию результатов [54, 55, 63, 69, 85, 144, 152, 176, 188, 276, 301] Кроме того, необходимость в промежуточных анализах и модификаций может внести операционные смещения и изменить частоту ошибок типа I, что потенциально ставит под угрозу валидность исследования [85, 152].

Оценка размера выборки и дисперсии: В адаптивных дизайнах сложно точно оценить размер и дисперсию выборки. Неправильные оценки могут привести к недостаточной эффективности исследований или ненужным затратам. Адаптивные дизайны часто требуют переоценки размера выборки на основе промежуточных данных, что может быть сложным и ресурсоемким процессом [31, 54, 75, 85, 152].

Проблемы отчетности и прозрачности. Значительной проблемой является неадекватная отчетность об адаптивных исследованиях, что может привести к недопониманию дизайна и результатов. Исследования показывают, что соблюдение руководств по отчетности часто не является оптимальным [152].

Несмотря на широкое использование, отчетность о таких дизайнах остается недостаточно полной и стандартизированной, что затрудняет оценку их методологической надежности [54].

Этические соображения. Возникают этические дилеммы относительно автономии участников и клинического равновесия, поскольку адаптивные дизайны могут нарушить баланс риска и пользы во время испытания [152].

Повышенные затраты: хотя адаптивные дизайны потенциально могут уменьшить общий размер выборки и ускорить испытания, для их планирования и реализации часто требуется больше ресурсов. Это может привести к увеличению затрат, особенно если проекты не будут оптимально реализованы [60, 80].

Адаптивные дизайны позволяют принимать решения на ранней стадии и могут сократить количество субъектов исследования, что особенно полезно в условиях ограниченных ресурсов [54, 152].

1.1.1. Рекомендации по планированию и проведению исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов с адаптивным дизайном

Анализ регуляторных руководств по адаптивному дизайну в исследованиях биоэквивалентности выявил следующее:

В 2019 г FDA обновило Руководство по адаптивному дизайну в клинических исследованиях [54]. Адаптивный дизайн определяется как: «дизайн клинического исследования, который допускает проспективно планируемые изменения в одном или нескольких аспектах дизайна на основе накопленных данных от участников исследования». В данном руководстве рассматриваются возможные виды модификации для клинических исследований, такие как: модификация популяции пациентов, размера выборки, распределения пациентов, модификация выбора конечных точек. Однако в данном руководстве не указано об использовании адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности. Применение

адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности FDA рассматривает как часть вопроса по теме проведения клинических исследований в условиях пандемии Covid-19 [80]. В статье Lee, J., 2021 [63] обобщены характеристики внедренных адаптивных дизайнов воспроизведенных ЛП по опыту FDA.

В руководстве ЕМА, 2010 [121] содержится информация о возможности проведения исследований биоэквивалентности, используя адаптивный дизайн, с выполнением всех необходимых статистических корректировок, при этом используется терминология – two-stage design.

В руководстве по проведению исследований биоэквивалентности официального регулятора Канады, 2018 [147] четко для ЛП, для которых мало доступной информации о вариабельности фармакокинетических параметров, обозначается позиция регулятора в качестве выбора адаптивного дизайна по методу Potvin C с выполнением всей методологии, необходимой для данного метода.

В документах ВОЗ [295] по поводу проведения исследования биоэквивалентности с использованием адаптивного дизайна, указывается на необходимость корректировки ошибки первого рода на уровне или ниже 5%, а также говорится о недопустимости использования 90% доверительного интервала как в промежуточном, так и в окончательном расчетах. Отдельно обращается внимание на то, что использование адаптивного дизайна не рекомендуется, однако, если он выбран, то должен быть максимально простым. Кроме того, ВОЗ не считает достаточно надежным фармакокинетическое моделирование, а отдает предпочтение аналитическим решениям.

В руководстве ЕАЭС [31] исследование биоэквивалентности допускается проводить в два этапа, с выполнением всех необходимых статистических корректировок (ошибки 1-го рода, проведение промежуточного анализа с расчетом мощности исследования, скорректированные доверительные интервалы (94,12%) и т.д.).

К окончанию 2026 г. Международный совет по гармонизации, ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals

for Human Use) планирует выпустить новое руководство по планированию, проведению, анализу и интерпретации адаптивных клинических испытаний, содержащее прозрачный и согласованный набор принципов для нормативного рассмотрения данных исследований в рамках глобальной программы разработки лекарственных средств - E20: Adaptive Clinical trials [152].

1.1.2. Адаптивный дизайн в исследованиях биоэквивалентности лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений

В 2021 году Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США, (Food and Drug Administration, далее - FDA), обновила руководство по биоэквивалентности по фармакокинетическим конечным точкам [81], где в отношении лекарственных препаратов (ЛП) - аналогов эндогенных соединений указано следующее: эндогенные соединения присутствуют в организме либо потому, что вырабатывается в организме, либо потому, что присутствуют в обычном рационе питания. Поскольку эти соединения идентичны вводимому лекарственному средству, определение количества лекарственного средства, высвобождаемого из лекарственной формы, может быть затруднено. В зависимости от того, вырабатывается ли эндогенное соединение естественным путем организмом или присутствует в рационе, рекомендуемые подходы к определению биоэквивалентности различаются следующим образом:

- Эндогенное соединение вырабатывается в организме. FDA рекомендует заявителям измерять несколько базовых значений концентраций у каждого отдельного субъекта в течение периода времени перед применением исследуемого препарата и вычитать среднее значение базовой концентрации или сопоставленные по времени значения базовых концентраций из значений концентраций, полученных после применения исследуемого препарата в соответствии с заявленной фармакокинетической кривой.

• Эндогенное соединение присутствует в рационе и поступает с пищей. FDA рекомендует заявителям строго контролировать его потребление как до, так и во время исследования. Перед началом исследования добровольцев следует госпитализировать в клинику и обеспечить стандартизированным питанием, содержащим эндогенное соединения в количестве аналогичном тому, которое будет содержаться в пище, в день взятия пробы крови для фармакокинетического исследования.

К ЛП - аналогам эндогенных соединений относятся ряд препаратов, в основном это гормоны, ферменты, белки, ионы, витамины, ферменты (Таблица 1.).

Таблица 1 - Лекарственные аналоги эндогенных соединений [1, 36, 50]

Гормоны	Ионы	Катехол-амины	Витамины	Прочие
тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), ТТГ, тироксин, паратиреоидный гормон, кортиколиберин, АКТГ, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, пролактин, ФСГ, ЛГ, тестостерон, эстроген, прогестерон, эстрадиол, антидиуретический гормон, гормон роста, мелатонин, эритропоэтин, инсулин, глюкагон, эпинефрин	калий, кальций, магний, железо, алюминий, цинк, натрий, селен, медь, йод, марганец, кобальт, молибден, сера, бром, селен, хром, олово, кремний, фтор, ванадий	Норадреналин, дофамин	эргокальциферол (Д2), холекальциферол (Д3), филлохинон (К), аскорбиновая кислота, тиамин, рибофлавин, витамин РР, пантотеновая кислота, пиридоксин, биотин, фолиевая кислота, цианокобаламин, ретинол, токоферол	панкреатин, аминокислоты, глюкоза, карнитин, урсодезокси-холиевая кислота, омега -3, цитидин 5'-дифосфохолин, холин
Примечания* - ФСГ-фолликулостимулирующий гормон; ЛГ-лютеинизирующий гормон; ТГ-тиреотропный гормон; АКТГ-адренотропный гормон.				

Тем не менее, для обоих описанных выше подходов согласно FDA целесообразно определять исходные концентрации для каждого периода дозирования и выполнять коррекцию исходных данных в каждом периоде исследования. Если коррекция исходного уровня приводит к отрицательному значению концентрации в плазме крови, это значение следует установить равным 0. Аналитический и статистический анализы должны проводиться как по нескорректированным, так и по скорректированным данным. Определение биоэквивалентности должно основываться на исходных скорректированных данных.

Эндогенные вещества присутствуют в организме в определенных базовых концентрациях [116] поэтому площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» вещества (AUC) складывается из суммы его базовой концентрации и экзогенной концентрации (рисунок 1).

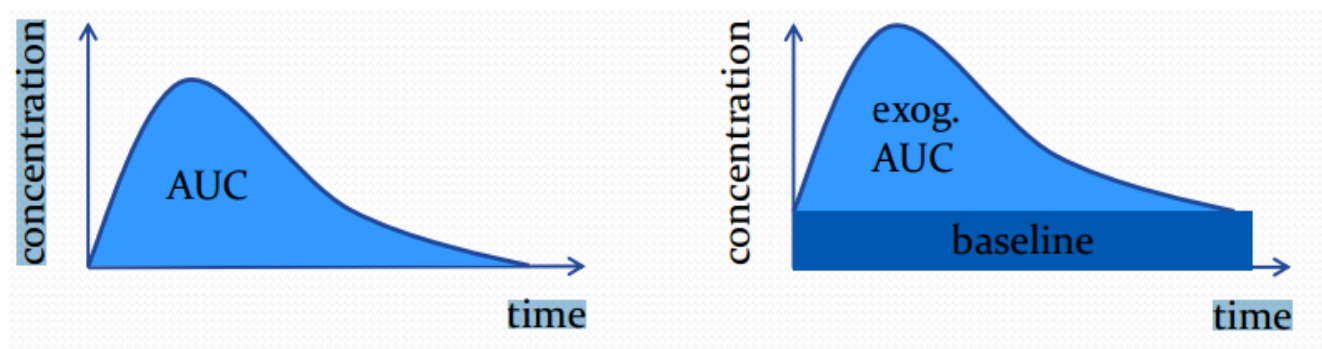


Рисунок 1 - Погрешности расчета фармакокинетических параметров [1,19, 23, 33, 36, 50, 116]

Таким образом, фоновое содержание эндогенных веществ в организме, особенно подверженных колебаниям, вносит дополнительное искажение в показатели при определении концентрации подобных соединений, что затрудняет оценку биодоступности и биоэквивалентности таких препаратов.

Различают несколько видов фоновых линий эндогенных концентраций.

На рисунке 2 представлены характеристики различных видов базовых линий эндогенных концентраций.

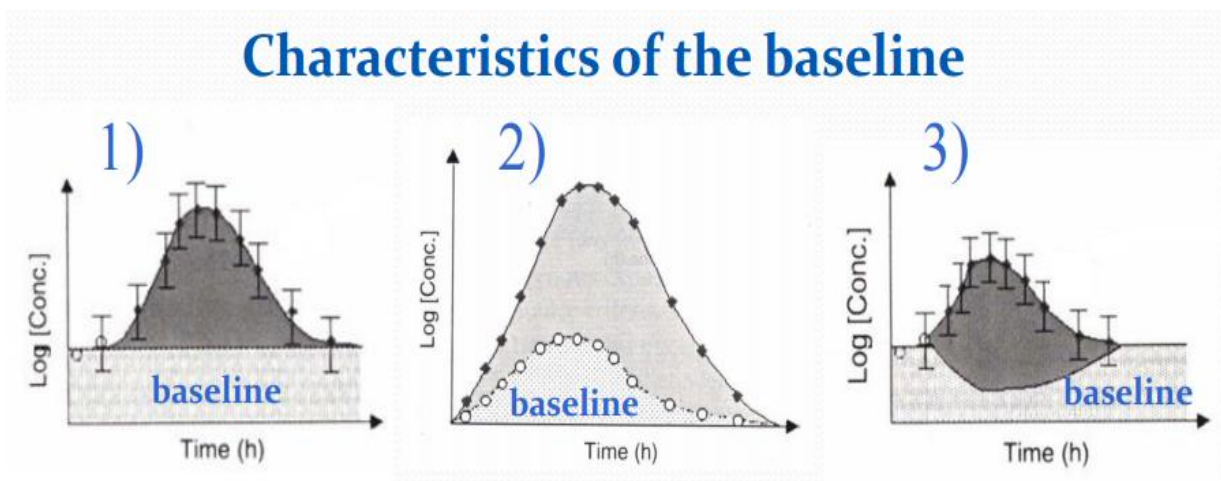


Рисунок 2 - Виды базовых линии концентраций эндогенных веществ [116]

1) Вид «Стабильная базовая линия»: Данный вид базовой линии эндогенных концентраций характерен, например, для половых гормонов: эстрадиола, прогестерона.

2) Вид «Предсказуемо нестабильная базовая линия». Данный вид линии характерен, например, для циркадного ритма, суточного колебания эндогенных веществ; например, высокие концентрации тестостерона или кортизола утром и низкие вечером.

3) Вид «Непредсказуемо нестабильная базовая линия». Данный вид базовой линии может наблюдаться в 2-х случаях:

Реагирование по типу «обратной связи» - организм пытается контролировать концентрации эндогенных веществ и уменьшает синтез эндогенного вещества в ответ на введение экзогенного;

Стабилизация концентраций вследствие гомеостаза. 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, кальция [16-18, 20, 23, 51, 61, 73, 93, 107, 109, 114, 119, 125, 127, 138, 156, 157], магния [11, 21, 58-60, 64, 74, 86, 88, 89, 95, 99-101, 105, 106, 117, 134, 142, 145, 150, 156, 178-185, 206, 207, 211, 238, 239, 241, 246-254, 278, 290], железа [4, 24, 32, 34, 38, 39, 52, 53, 62, 66, 67, 71, 110, 112, 113, 139, 149, 159-167, 186, 191, 196, 201, 203, 218, 240, 242,

252, 259, 262, 266, 284, 286, 289, 296, 299] и алюминия; глютамину; L-карнитину и некоторым витаминам (Д2, Д3 и В12) [72, 114, 132, 217, 221].

В некоторых случаях применение даже большого количества ЛП – аналогов эндогенных соединений, не изменяет гомеостатического равновесия эндогенного вещества и приводит к незначительному повышению его концентрации в крови, тем самым усложняя оценку биоэквивалентности подобных ЛП – аналогов эндогенных соединений [116].

В некоторых случаях, базовые эндогенные концентрации могут быть более или менее постоянными; в других случаях - значительно варьируемыми (например, из-за различных эндогенных процессов, циркадных ритмов и др.).

В некоторых ситуациях, базовые эндогенные концентрации могут оставаться без изменений в крови, но концентрация соединения увеличивается в другом компартменте организма, например, в моче [7, 116]. Для препаратов, выводящихся из организма главным образом с мочой, почечный клиренс – полезный фармакокинетический параметр, отражающий как концентрацию соединения в плазме крови, так и экскрецию [1, 7].

Для оценки эффективности и безопасности, новых, впервые регистрируемых лекарственных препаратов-аналогов эндогенных соединений (в твердых лекарственных формах) возможно проведение сравнительных фармакокинетических исследований биодоступности и биоэквивалентности *in vivo* [31, 80, 119, 145, 151, 152].

Согласно ЕМА и ЕАЭС [31, 121], предпочтительно оценивать эквивалентность, проводя фармакокинетические исследования вместо клинических, так как последние обладают меньшей чувствительностью и могут потребовать включения значительного количества субъектов для достижения достаточной статистической мощности.

Согласно FDA [81] целесообразно определять исходные концентрации для каждого периода дозирования и выполнять коррекцию исходных данных в каждом периоде исследования. Если коррекция исходного уровня приводит к отрицательному значению концентрации в плазме крови, это значение следует

установить равным 0. Аналитический и статистический анализы должны проводиться как по нескорректированным, так и по скорректированным данным. Определение биоэквивалентности должно основываться на исходных скорректированных данных.

Особенности проведения исследования биоэквивалентности ЛП-аналогов эндогенных соединений и экспертные подходы к оценке эквивалентности данных ЛП, в рамках российского законодательства и международного права освещены в ряде публикаций [1, 37, 50]. Для некоторых ЛП - аналогов эндогенных соединений имеются зарубежные руководства по проведению исследований биоэквивалентности по фармакокинетическим конечным точкам или по проведению исследования биоэквивалентности по клиническим конечным точкам, например для препаратов прогестерона [230], эстрадиола [118], преднизолона [229], тестостерона [231], калия хлорида [228]. По некоторым ЛП - аналогам эндогенных соединений имеются публикации в литературе, например по исследованиям биоэквивалентности мелатонина [33], исследованиям фармакокинетики по фармакодинамическим конечным точкам кальция [16-20, 23, 219], по исследованиям биоэквивалентности магния [106].

Помимо того, что согласно позиции большинства официальных регуляторов, для эндогенных соединений схема отбора образцов крови должна позволить описать их фоновое содержание для каждого добровольца в каждом периоде [31, 81, 121, 147, 153, 142] (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительный анализ нормативных требований для лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений [15, 19]

Россия*	Евросоюз	США	ЕАЭС	Канада	Япония	Китай
Требования не описаны	Необходимо определять эндогенные концентрации				Требования не описаны	
Примечание: * - научные рекомендации ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ; США – Соединенные Штаты Америки; ЕАЭС – евразийский экономический союз.						

Так же существуют сложности количественного определения эндогенных веществ в биоматрицах, связанные с невозможностью получения полностью

идентичной биоматрицы без анализируемого эндогенного соединения для построения калибровочных кривых [36, 45, 300].

Несмотря на то, что интерес к изучению ЛП – аналогов эндогенных соединений не снижается, в том числе обновляются руководящие документы по проведению исследований биоэквивалентности [74; 151], проводятся семинары официальных регуляторов по разработке и изучению воспроизведенных ЛП [223, 270, 276], для некоторых ЛП – аналогов эндогенных соединений в открытых литературных источниках отсутствует информация о ранее проведенных исследованиях биоэквивалентности. Отсутствие подобной информации приводит к значительным затруднениям при планировании исследования биоэквивалентности данных препаратов, а именно при расчете достаточного количества добровольцев 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. Для подобных ЛП возможно проведение исследования биоэквивалентности с адаптивным (последовательным) дизайном по методу Potvin D и др. [75, 258], который позднее дополнялся различными модификациями: Kieser M. и Rauch G., 2015 [173], Maurer W. и др. 2018 [188], Zhu L. и Sun W, и др. 2019 [276] и Shengjie Liu и др., 2020 [69] предложили более адаптивные проекты для КИ БЭ.

В 2019 г был пересмотрен документ FDA, посвященный адаптивному дизайну в клинических исследованиях, с целью расширения вариантов адаптаций: модификация популяции пациентов, размера выборки, распределения пациентов, модификация выбора конечных точек [81]. Согласно позиции всех официальных регуляторов: FDA [81], EMA [121], ВОЗ [295], Канады [147] и ЕАЭС [31] использование адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности возможно для ограниченного ряда ЛП.

Несмотря на множество рекомендаций и разъяснительных документов, выбор адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности является ответственностью заявителя и является скорее выбором исключения.

1.2. Систематический обзор по изучению биодоступности препаратов магния и методах определения эндогенного уровня магния

Интерес к изучению сравнительной биодоступности ЛП Mg, Ca, Fe связан в том с тем, что растет количество исследований по разработке инновационных систем доставки для повышения биодоступности данных ЛП Mg [173, 178, 185, 264, 281], Ca [177, 202, 222, 261, 263, 294], Fe [203, 239, 284, 289], новые методы [272] известны своей способностью преодолевать различные фармацевтические и биологические барьеры, что может привести к лучшей абсорбции и уменьшению побочных эффектов, это будут новые лекарственные формы ЛП Mg, Ca, Fe, в том числе модифицированные [166, 186, 287], процедура биовейвера BCS для них не применима [31, 153], поэтому необходима разработка методологических подходов к организации, проведению и анализу альтернативных дизайнов исследования биоэквивалентности данных ЛП.

Согласно данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [27] и Национального института здравоохранения (NIH) Mg является кофактором в более чем 300 ферментных системах, которые регулируют различные биохимические реакции в организме, включая синтез белка, мышечную и нервную функцию, контроль уровня глюкозы в крови и регуляцию артериального давления [58-60, 142, 145, 156, 182-185, 200]. Mg необходим для выработки энергии, окислительного фосфорилирования и гликолиза. Он способствует структурному развитию костей и необходим для синтеза ДНК, РНК и антиоксиданта глутатиона. Mg также играет роль в активном транспорте ионов Ca и K [200, 220] через клеточные мембраны,

процессе, который важен для проведения нервных импульсов, сокращения мышц и нормального сердечного ритма.

Недостаток Mg приводит к гипомagneмии, повышению риска развития гипертонии, болезней сердца. Mg, минерал, который в достаточном количестве содержится в организме, естественным образом присутствует во многих продуктах питания, добавляется в другие продукты питания. На фармацевтическом рынке доступен в виде лекарственных препаратов и в качестве пищевой добавки.

В РФ, согласно информации ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [27] уточненная физиологическая потребность для взрослых – 420 мг/сутки; физиологическая потребность для детей – от 55 до 400 мг/сутки.

В настоящее время не существует международного консенсуса относительно нормального диапазона уровня магния в крови. Две независимые группы определили 0,85 ммоль/л (2,07 мг/дл; 1,7 мэкв/л) в качестве нижнего порогового значения, определяющего гипомagneмию [27].

Биомаркеры магниевого статуса. Оценка статуса Mg затруднена, поскольку большая часть Mg находится внутри клеток или в костях. Наиболее часто используемый и легкодоступный метод оценки статуса Mg — это измерение концентрации Mg в сыворотке, хотя уровни сыворотки слабо коррелируют с общим уровнем Mg в организме или концентрацией в определенных тканях [142, 274], помимо этого возможно измерение Mg в эритроцитах [105] и экскреция Mg с мочой [150, 206, 278, 281]. Эти биомаркеры реагируют на прием Mg с пищей и обычно используются в исследованиях, связанных с приемом ЛП или пищевых добавок [180, 264]. Другие методы оценки статуса Mg включают измерение концентрации ионизированного Mg в крови, плазме или сыворотке; и проведение теста на нагрузку Mg (или толерантность), однако ни один из методов не считается удовлетворительным [74]. Ряд исследователей [150], считают тест на толерантность (в котором уровень Mg в моче измеряется после парентерального введения дозы Mg) лучшим методом оценки статуса Mg у взрослых, ряд других [298] не поддерживают данный тезис. Для всесторонней оценки статуса Mg могут потребоваться как лабораторные тесты, так и клиническая оценка [52, 211]. Это

включает оценку абсорбции, распределения и экскреции Mg с использованием различных составов и методов. Рандомизированные контролируемые исследования — надежный метод оценки биодоступности Mg. В данных исследованиях часто измеряются изменения циркулирующего Mg и его экскреции с мочой в течение 24 часов для оценки зависимости от дозы и времени ответа на прием добавок Mg [87, 278].

Использование стабильных изотопов. Стабильные изотопы, такие как Mg²⁸, применяются для изучения метаболизма и абсорбции Mg. Такие методы, как масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ICP/MS), позволяют точно измерять изотопное обогащение биологических образцов, что позволяет получить представление о кинетике и биодоступности Mg [58].

Факторы, влияющие на всасывание Mg. На всасывание Mg влияет ряд факторов: физиологические, различные диетические особенности, дозировка и состав ЛП. Физиологические факторы. Гормональная регуляция: гормон паращитовидной железы (ПТГ) и фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) значительно подавляют абсорбцию Mg в тонком кишечнике, особенно в двенадцатиперстной и тощей кишке [275]. Исследования показывают, что абсорбция Mg снижается с возрастом [248, 249]. Механизмы транспорта: Mg абсорбируется как параклеточными, так и трансклеточными путями, при этом белки каналов TRPM6/7 играют важную роль в активном транспорте Mg [178].

Влияние диеты. Ингибирующие соединения: высокие уровни фитата и оксалата могут снижать абсорбцию Mg за счет образования нерастворимых комплексов; фитат может снижать абсорбцию до 60% [74]. Повышающие факторы: некоторые пищевые волокна, такие как фруктоолигосахариды, могут усиливать абсорбцию Mg на 10-25% [74]. Кроме того, присутствие белков и триглицеридов со средней длиной цепи может способствовать их усвоению [200].

Согласно информации Международной фармацевтической федерации (FIP) [84] ЛП солей Mg относятся к I классу BCS — обладающие высокой растворимостью и проницаемостью. Всасывание Mg из различных препаратов отличается. Цитрат Mg обладает высокой растворимостью в воде, что облегчает

его всасывание в кишечнике. Исследования показали, что цитрат Mg значительно повышает уровень Mg в моче, что свидетельствует о высоком системном всасывании [64, 150]. Оротат магния также обладает высокой растворимостью и хорошей биодоступностью Butkevych, 2023 [89, 183] Водорастворимые формы Mg более полно всасываются в кишечнике, чем менее растворимые формы [8, 22, 250]. Исследования показали, что Mg в форме аспартата, цитрата, лактата и хлорида всасывается более полно и обладает большей биодоступностью, чем оксид Mg и сульфат Mg [150, 251]. Органические соединения Mg обычно лучше всасываются, чем неорганические формы [8, 22, 134, 251]. Абсорбция Mg более выражена при приеме в небольших дозах, разделенных на несколько приемов, чем однократный прием одной большой дозы [134, 251, 262].

Все перечисленные факторы должны быть учтены при планировании и проведении исследований сравнительной биодоступности препаратов Mg.

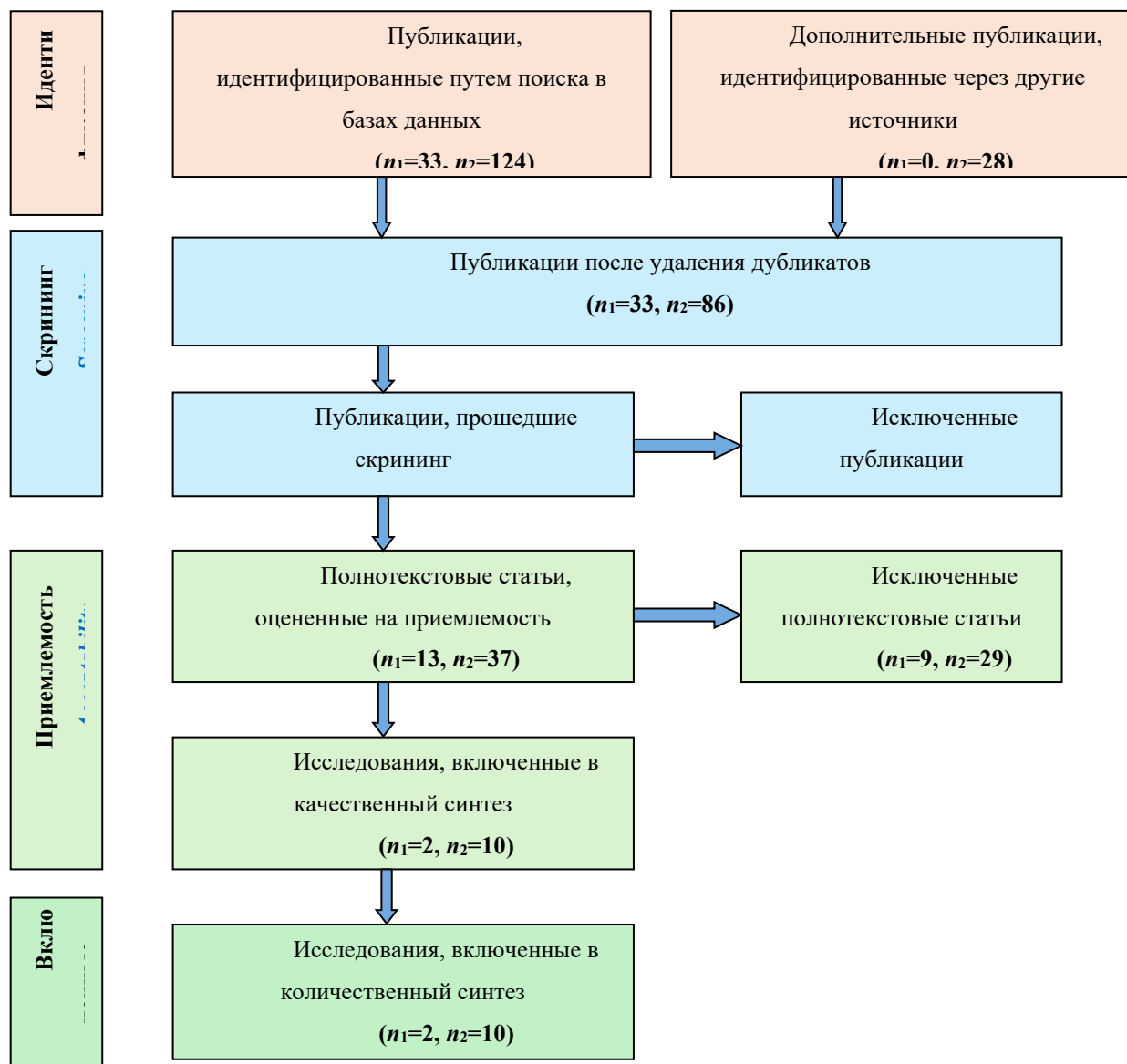
Нами была поставлена задача провести систематический обзор за период 2015-2025 г.г., изучить результаты клинических исследований по изучению биодоступности ЛП, содержащих Mg, оценить в них методы определения эндогенного уровня Mg и интерпретацию его значений, определить корректировку фармакокинетических параметров с учетом выявленных эндогенных значений Mg. Следует уточнить, что большая часть опубликованных систематических обзоров и метаанализов касается терапевтического применения Mg, нашей задачей было изучение биодоступности и оценка эндогенного уровня Mg в клинических исследованиях.

Дизайн: Этот обзор был разработан как описательное исследование, основанное на литературе. Исследовательский вопрос был разработан в рамках стратегии поиска, чтобы выяснить целесообразность оценки эндогенного статуса Mg в рамках изучения сравнительной биодоступности препаратов Mg [225].

Материалы и методы подробно описаны в Главе 2.

Результаты и обсуждение. По запросу в изучаемых базах данных, по поисковым словам, «*Magnesium bioavailability*» и фильтром «Review и Systematic Review» за последние 5 лет было найдено 33 результата. 20 статей не содержали

данных по биодоступности Mg, 9 статей были посвящены биодоступности Mg, но не из ЛП. И только 2 статьи отвечали поисковому запросу (рисунок 3). Отдельно изучали библиографию тех статей, которые были подобраны.



Примечание*: n1 — число публикаций с фильтрами «Review» и «Systematic review», n2 — число публикаций с фильтрами «Clinical trial» и «Randomised controlled trial»

Рисунок 3 - Алгоритм отбора статей для систематического обзора

По запросу в базах данных, по поисковым словам, «*magnesium comparative bioavailability*» и фильтрам «*Clinical Trial, Randomized Controlled Trial*», так же фильтром — за последние 5 лет, было обнаружено 148 результатов, после исключения статей, не соответствующих критериям поиска — было

проанализировано 10 статей. Каждое исследование рассматривалось отдельно, в виде полнотекстовой статьи, чтобы выявить полноту отчетности, методологическое качество, а также изучался ли эндогенный статус Mg до исследования (рисунок 3). Оценка качества проводилась с помощью установленных инструментов PRISMA2020 [225]. Отдельно изучали библиографию тех статей, которые были подобраны.

Полученные результаты анализа всех статей представлены в Таблице 3.

Последний систематический обзор, посвященный исследованиям биодоступности Mg, был опубликован в 2021 году Marta R. Pardo et al. [74]. В нем изучались исследования биодоступности Mg, опубликованные в базах данных PubMed, Cochrane, Web of Science, Scopus. Было найдено 443 исследования, из них только 14 соответствовали поисковому запросу. Выводы, которые сделали авторы: - неорганические препараты Mg менее биодоступны, чем органические, однако процент поглощения зависит от дозы и уменьшается с увеличением дозы Mg; - все диетические добавки с содержанием магния могут поддерживать физиологические уровни Mg у здоровых людей без предшествующего дефицита, однако, подобный результат не может быть гарантирован у пожилых пациентов, пациентов с заболеваниями или с предыдущим субфизиологическим уровнем Mg; - исследования биодоступности Mg проводят, исходя из значений эндогенных уровней Mg в плазме. В исследованиях биодоступности Mg на людях в качестве параметра мониторинга биодоступности Mg использовали почечную экскрецию (при соблюдении условия, что поглощение Mg и его высвобождение тканями находятся в равновесии). Важной составляющей всех исследований, включенных в обзор, было изучение эндогенного уровня Mg у субъектов до исследования, а также контроль потребления продуктов, богатых Mg, на протяжении всего исследования.

В предыдущем систематическом обзоре, посвященном биодоступности Mg, который был опубликован в 2017 г. Jan Philipp Schuchardt et al. [254] так же обозначалась необходимость оценки эндогенного статуса Mg. Авторы отмечают, что обычные исследования биодоступности, которые контролируют уровни Mg в плазме крови после перорального приема, недостаточны для изучения скорости и

количества всасывания Mg. Поскольку уровни Mg в плазме подвержены быстрому гомеостазу, который в основном обусловлен почечной экскрецией (за более высокой абсорбцией обычно следует более высокая экскреция минерала), и последующим хранением Mg в костной ткани [254]. Активная реабсорбция Mg из первичной мочи в почках производит примерно в 20 раз больше Mg, переносимого в плазму, по сравнению с Mg, который всасывается в кишечном тракте. Оставшийся Mg выводится с мочой. В чистом балансе полное количество Mg, абсорбированного в кишечном тракте, выводится через почки. Таким образом, базовые уровни Mg в плазме быстро регулируются, что затрудняет оценку точных кривых – «концентрация – время».

Исследование M.K. Dolberg et al., 2017 [211] посвящено изучению сравнительной фармакокинетики различных лекарственных форм Mg гидроксида: пероральной и внутривенной. Дизайн исследования предусматривал три периода изучения: в 1 день оценивали эндогенный уровень, взятие крови для оценки эндогенного уровня проводили во всех точках забора крови, которые были запланированы для исследуемых препаратов, 2 день – добровольцы принимали препарат Mg гидроксид 360 мг, 3 день – было в/в болюсное введение Mg сульфата 2 г. Концентрация Mg определялась в плазме крови и в моче, собранной за четыре 6-часовых интервала отбора проб. Корректировка значения AUC [0-24h] была сделана путем вычитания значения эндогенного уровня (Mg в плазме до применения препаратов - 1 день исследования) из значений, полученных после применения препарата. Биодоступность гидроксида Mg составляла 15%, и данный результат, по мнению авторов, представляет собой клинически значимый вариант для пероральных добавок Mg. В исследовании была выбрана относительно высокая доза Mg для того, чтобы вызвать заметный прирост Mg в плазме по отношению к эндогенному уровню. Однако, данная ситуация может привести к меньшему поглощению Mg, так как известен тот факт, что чем меньше нагрузка дозой Mg, тем больше его поглощенная фракция [264].

Обращает на себя внимание тот факт, что были получены значения концентрации эндогенного уровня Mg, которые в некоторых точках взятия крови

были выше значений концентраций после приема перорального препарата. Авторы отмечают, что у одного добровольца был высокий эндогенный уровень Mg в плазме крови, который, привел к тому, что после вычитания из значений AUC после применения препарата Mg, корректируемое значение AUC [0-24h] стало ниже нуля. Таким образом, для данного участника, биодоступность была обозначена как ноль. Фактически это можно рассматривать как выброс, который бы смог исказить результаты, если бы не проводилась оценка эндогенного фона и необходимая корректировка значения AUC.

Авторы считают, что традиционная стратегия с определением доли пероральной нагрузки, достигающей крови, может быть сомнительной для микронутриентов, таких как Mg. Следует так же учитывать компоненты, влияющие на абсорбцию Mg, а также эндогенный уровень Mg в плазме, который проблематично отличить от увеличения после применения препаратов, содержащих Mg [211]. Авторы делают вывод, что изучение уровня Mg в сыворотки по-прежнему преобладает в клинических исследованиях и представляет собой довольно быстрый метод. Также, в пользу определения Mg в крови является тот факт, что были обнаружены относительно низкие уровни как CV intra, так и CV inter вариации сывороточного Mg, в отличие от соответствующих уровней для 24-часовой экскреции Mg с мочой, которая после внутривенного введения Mg явно повышается.

В исследовании, проведенном Kappeler D., и др. 2017 [150], сравнивалась биодоступность 300 мг цитрата Mg (органическое соединение) и 300 мг оксида Mg (неорганическое соединение) в рандомизированном перекрестном исследовании с участием 20 здоровых мужчин. Перед применением изучаемых препаратов в каждом периоде исследования проводилась фаза насыщения: добровольцы принимали Mg 5 разовых доз по 100 мг Mg в 08.00, 10.00, 01.00, 04.00 и 06.00 вечера вместе с 200 мл воды с нормальным содержанием Mg (примерно 15 мг/л) каждая.

Биодоступность препаратов Mg оценивалась по основной конечной точки – экскреция Mg с мочой в течение 24 часов после однократного применения Mg (Ae 0-24ч). Мочу собирали в течение 24 часов 9-ю фракциями (0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-10,

10–12, 12-14, 14-16 и 16-24 часа). Значение $A_{e\ 0-24\text{ч Mg}}$ было выше для цитрата магния, чем для оксида магния (со средней разницей 0,565 ммоль, доверительный интервал 95% от 0,212 до 0,918 ммоль, $p = 0,0034$). Кроме того, концентрации Mg измерялась в клетках лейкоцитов и эритроцитов, а также в сыворотки крови. Образцы крови (15 мл) собирались до приема и через 9 и 24 часа после приема. Концентрация Mg в сыворотке крови была статистически значимо выше для цитрата магния, чем для оксида магния, в нескольких временных точках после введения. При этом, не было обнаружено статистически значимой разницы в содержании магния внутри клеток лейкоцитов и эритроцитов.

Результаты показали, что цитрат магния имеет значительно более высокую экскрецию с мочой и уровень в сыворотке крови по сравнению с оксидом магния, что подтверждает его более высокую биодоступность.

В другом двойном слепом перекрестном исследовании E. Brilli et al., 2018 [178] сравнивали биодоступность оксида Mg (Sucrosomial® magnesium - изучаемая форма с фосфолипидным покрытием и матрицей сложных эфиров сахарозы, которые увеличивают проницаемость кишечного барьера и позволяют Mg достигать кровотока, не взаимодействуя со слизистой оболочкой желудка), в сравнении с другими формами Mg, такими как оксид, цитрат и бисглицинат. Концентрация Mg определялась в сыворотке крови, эритроцитах и моче - на исходном уровне и через 2, 4, 8 и 24 часа после применения 350 мг элементарного Mg в разных формах. Корректировку концентраций Mg с учетом эндогенных значений не проводили, так как проводили сравнение между двумя полученными значениями: эндогенным значением Mg в сыворотке, эритроцитах и моче (таб.2) с таковым значением Mg, полученным через 24 часа после применения препаратов (в сыворотке, эритроцитах и моче) с применением соответствующих статистических методов оценки. Исследование показало, что изучаемая форма Mg приводит к максимальной биодоступности, так как концентрация Mg статистически значимо увеличилась во всех анализируемых биологических жидкостях через 24 часа. Следует отметить, что определение процента абсорбированного Mg, который выводится с мочой, на основании значения Mg,

выведенного с мочой в образце, взятом через 24 часа после приема дозы, может являться неточным.

Обращают на себя внимание эндогенные значения экскреции Mg с мочой, отмечена большая вариабельность данных значений в разных группах, при этом у данных пациентов эндогенные значения Mg в сыворотке крови и эритроцитах значимо не отличались (таблица 2). Схожие результаты, демонстрирующие высокую вариабельность значений Mg в моче, были отмечены в исследовании M.K. Dolberg et al., 2017 [211].

Другой вывод был получен в исследовании Tanja Werner et al, 2019 [64]. Изучали сравнительную биодоступность оксида и цитрата Mg несмотря на то, что широко известен факт того, что органические соли Mg более биодоступны, чем его оксид или неорганические соли. Авторы делают вывод, что Mg цитрат обладает более высокой биодоступностью по сравнению с Mg оксидом. В качестве первичной конечной точки в исследованиях биодоступности Mg авторы отдают первое место изучению экскреции Mg с мочой. Значение эндогенного уровня Mg оценивали только в одной нулевой точке забора крови.

В исследовании Theresa Greupner et al., 2020 [179] было проведено сравнение биодоступности двух препаратов, содержащих по 500 мг Mg оксида с различным его высвобождением. Изучались препараты с прямым высвобождением (одна фаза), либо с отсроченным двухфазным высвобождением (одна фаза немедленного высвобождения 250 мг, вторая фаза отсроченного высвобождения - 250 мг). В данном исследовании первичной конечной точкой для определения биодоступности была 24-часовая экскреция Mg с мочой, а вторичная конечная точка - площадь под кривой «концентрация - время» сывороточного Mg в течение 8 часов (AUC_{0-8h}). Кроме того, оценивался эндогенный уровень Mg в сыворотке крови и моче. Все полученные значения Mg сыворотки были скорректированы с учетом их соответствующих эндогенных уровней. Значение AUC_{0-8ч} Mg сыворотки рассчитывалось по правилу трапеций без учета площади ниже базовой линии. Каждый препарат принимали дважды с периодом «отмывки», таким образом, было 4-кратное применение препаратов. Биодоступность Mg не

различалась между исследуемыми препаратами как по первичной, так и по вторичной конечным точкам. Самая высокая экскреция Mg была в течение 0–6 часов после приема исследуемых продуктов, что соответствует другим исследованиям [64]. Однако, были обнаружены статистически значимые различия в значении эндогенного уровня концентрации Mg в сыворотке крови натошак ($p=0,002$, по результатам дисперсионного анализа ANOVA) между разными днями обследования (таб.2), данные колебания были в пределах 5%. Полученные данные согласуются с данными о вариабельности эндогенного фона Mg.

В исследовании Ерёменко Н.Н. и соавт., 2019 [105] изучали сравнительную биодоступность двух препаратов Mg. ЛП, содержащий 500 мг соли Mg оротата и ЛП, содержащий 125 мг соли Mg оротата и 1250 мг калия оротата. В исследовании приняло участие 20 добровольцев, 12 мужчин и 8 женщин в возрасте 18–45 лет (средний возраст $38,5 \pm 4,5$ лет). Добровольцы были рандомизированы в соотношении 1:1. Добровольцы соблюдали диету, принимали пищу со сниженным содержанием Mg, а накануне дня приема ЛП добровольцы не принимали пищу после 18 ч вечера, только 500 мл минеральной воды со сниженным содержанием Mg.

Добровольцы принимали однократно препарат, содержащий 500 мг соли Mg оротата (1 таблетка), через 1 неделю те же добровольцы принимали однократно препарат, содержащий 125 мг соли Mg оротата и 1250 мг калия оротата (принимали 2 капсулы). Забор крови (сыворотка) проводился из кубитальной вены в количестве 5 мл непосредственно перед приемом препаратов и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 10 час после приема препарата. Концентрацию Mg в сыворотке крови определяли фотометрическим методом по цветной реакции с ксилидином синим. Исследование проводилось на анализаторе Master Screen с использованием реактивов «Human». Референтные значения концентрации Mg в сыворотке – 0,74–1,0 ммоль/л.

В исходной точке концентрация Mg, перед приемом добровольцев изучаемых препаратов Mg была высокой и сопоставимой ($0,81 \pm 0,09$ ммоль/л и $0,80 \pm 0,05$ ммоль/л), т. е. была получена незначительная разница между эндогенным уровнем и экзогенным уровнем Mg. Авторы объясняют это высоким эндогенным содержанием

Mg и, как следствие, недостаточной чувствительностью аналитической методики для полученной концентрации. C_{max} после приема Mg оротата добровольцами составил 0.91 ± 0.07 ммоль/л, после приема Mg оротатата и калия оротата - 0.89 ± 0.05 ммоль/л. AUC после приема Mg оротатата составил 8.46 ± 0.4 ммоль*ч/л, после приема Mg оротатата и калия оротата - 8.38 ± 0.5 ммоль*ч/л. T_{max} для обоих препаратов составил 1,5 ч. Результаты данного исследования демонстрируют нерациональность проведения изучения биодоступности препаратов магния (в данной дозировке 500 мг) у здоровых добровольцев в рамках исследования сравнительной биодоступности из-за незначительной разницы между эндогенным уровнем и экзогенным уровнем Mg.

В исследовании Blancquaert L. et al, 2019 [86] изучали 15 различных препаратов солей Mg сначала в исследованиях *in vitro*, затем препараты, для которых был выявлен профиль растворения «лучший» (Ultractive (A) Mg (содержащего 392 мг элементарного Mg), и «худший» B-magnum (O) (содержащего 450 мг элементарного Mg) изучали *in vivo* на добровольцах. Исследования на добровольцах было разделено на фазу A и фазу B. В фазу A были включены 10 здоровых добровольцев; в фазу B – 30 здоровых добровольцев. Дизайн исследования – рандомизированное перекрестное исследование. В фазе A – добровольцы принимали две таблетки препарата Ultractive (A) Mg (содержащего 392 мг элементарного Mg), либо две таблетки плацебо. В фазе B – добровольцы принимали в 1 день- 1 таблетку Ultractive (A) Mg, во 2 день - 2 таблетку Ultractive (A) Mg, в 3 день - одну таблетку B-magnum (O) (содержащего 450 мг элементарного Mg).

В фазе A и B – забор образцов крови проводили натощак, через 1 ч после завтрака с низким содержанием Mg (120 г белого хлеба и 56 г клубничного джема); далее после приема препарата через 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240 и 360 минут. Образцы мочи собирали в 1-й контейнер в течение 6 ч и во 2-й в течение 18 ч.

Были получены следующие результаты: Эндогенный уровень Mg в крови составил 0,86 ммоль/л. В фазе A - Повышение концентрации Mg после приема

плацебо составил - 0,041 ммоль/л (4,8%) и 0,071 ммоль/л после приема 2-х таб. препарата А (8,4%) ($p = 0,05$).

В фазе В - Увеличение концентрации Mg на 6,2% было отмечено при приеме 1 таблетки препарата Ultractive (A) Mg; на 8,0% - при приеме 2-х таблеток препарата Ultractive (A) Mg ; на 4,6% (не выше эндогенного уровня) при приеме препарата В-magnum (O).

Не было обнаружено разницы в экскреции Mg в течение 6 и 18 ч. Между плацебо, 1-й и 2 таблетками препарата Ultractive (A) Mg и 1 таблетки препарата В-magnum (O).

Следующие два исследования [99, 100] схожи тем, что для оценки биодоступности Mg, в качестве первичной конечной точки было взято изучение концентрации ионизированного Mg (iMg). В последнее время считается, что iMg может быть более физиологически релевантным маркером, чем общий циркулирующий Mg (totalMg). Для отражения Mg-статуса в сыворотке крови традиционно использовался totalMg как в клинических, так и в исследовательских целях. Однако, необходимо учитывать тот факт, что из циркулирующего totalMg в сыворотке примерно 20–30% связывается с белками и считается физиологически неактивным, тогда как iMg составляет примерно 60–70% циркулирующего totalMg [140, 144] и считается биологически активной формой циркулирующего Mg [58]. Однако, iMg нечасто измеряется в клинических исследованиях, вероятно, потому, что для этого требуется немедленный анализ iMg цельной крови, и для измерения требуется специальное оборудование [99].

Jiada Zhan, et al, 2020 [99] провели пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки биодоступности Mg из пероральных добавок, содержащих хлорид Mg ($MgCl_2$). Оценивались следующие значения: концентрация iMg в цельной крови, концентрация totalMg в сыворотке крови и общее содержание Mg в моче в течение 24 часов после приема добавки Mg или плацебо. Так же определяли эндогенный уровень iMg и totalMg. В данном исследовании важно наличие плацебо, которое позволило наблюдать циркадные ритмы колебания iMg, а также Mg в сыворотке или моче.

Необходимо отметить, что получены разные значения эндогенной концентрации iMg, totalMg и Mg в моче в разные дни исследования с большим интерквартильным размахом в значениях (Таблица 3). В данном исследовании не проводили корректировку полученных значений параметров фармакокинетики, так как значения сравнивали с таковыми, полученными в группе плацебо.

После введения хлорида Mg, по сравнению с введением плацебо, регистрировалось статистически значимое увеличение концентраций iMg (параметры AUC и C_{max}), но не totalMg в сыворотке или Mg в моче. Авторы делают вывод, что оценка iMg в цельной крови является более чувствительным методом для изучения биодоступности Mg из препаратов. В данном исследовании прием 300 мг хлорида Mg было недостаточным для повышения значения Mg в крови, а значение iMg отражает количество магния, полученное добровольцами с пищей (диетическое значение).

Mary R. Rooney et al., 2020 [100] провели пилотное двойное слепое рандомизированное плацебо - контролируемое исследование. Задачами исследования было выяснить насколько пероральные добавки Mg увеличат концентрацию iMg по сравнению с плацебо и оценить взаимосвязь между iMg и totalMg на исходном уровне, а также оценить влияние приема Mg на возникновение наджелудочковых аритмий. В исследовании принимали участие пациенты, не страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, стратифицированные по возрасту: <65 лет и >65 лет. Участники принимали препарат, содержащий цитрат Mg (400 мг/день) в течение 10 недель или плацебо. Забор крови проводился в начале исследования для определения эндогенного уровня iMg в цельной крови и totalMg в сыворотке крови и по истечению 10 недель. Для оценки зависимости увеличения концентрации iMg после применения препарата Mg, был использован метод линейной регрессии. Базовый уровень iMg был включен в качестве ковариаты для повышения точности расчетов [100]. Результаты показали, что эндогенные уровни iMg и totalMg имели умеренную и положительную связь (по классификации тесноты взаимосвязи по Чеддоку, коэффициент Пирсона - $r = 0,50$, $p < 0,001$), при этом отношение эндогенного уровня iMg к totalMg составляло 64%.

Были получены следующие результаты, применение 400 мг Mg в течение 10 недель повысило значение концентрации iMg, однако полученное значение статистически значимо не отличалось от эндогенного уровня iMg.

В 2024 г. [101] Началось исследование по изучению биодоступности четырех препаратов на основе Mg путем количественной оценки уровней Mg в плазме добровольцев после перорального приема. Дизайн исследования представлял собой двойное слепое исследование для сравнения биодоступности четырех различных препаратов Mg (микрокапсулированный Mg, оксид Mg, цитрат Mg и бисглицинат Mg). В исследовании принимали участие 40 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 55 лет, с индексом массы тела 18–35 кг/м².

Добровольцы соблюдали диету с низким содержанием Mg в течение 1 недели, включая потребление воды с низкой минерализацией; затем после 8-часового голодания, забирали образец крови до (0 часов) и через 1, 2, 4, 6 и 8 часов после перорального приема одного из продуктов. Образцы крови забирали методом цифровой пункции (неинвазивная процедура взятия крови из пальца с использованием безопасных ланцетов VeriFine 21G). Эта 1-недельная процедура (1-недельная диета, голодание, пероральный прием продукта и сбор образцов) повторялась для всех 4 тестируемых продуктов (по 1 неделе на продукт). В день сбора образцов добровольцам предоставляли стандартизированный завтрак с низким содержанием Mg (через 1:15 часов после перорального приема), обед с низким содержанием Mg (через 6:15 часов после перорального приема) и вода. Питание (продукты, количество и время приема пищи) были идентичными во все периоды исследования. Образцы крови собирали в пробирки, содержащие ЭДТА (Minicollect tube K3E EDTA), центрифугировали при 1000 об/мин, 5 минут при 4°C, и отбирали плазму (супернатант). Затем уровень Mg в плазме измеряли с помощью масс-спектрометрии ICP-MS (масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой). Образцы плазмы 8-часовой временной точке не будут анализироваться с помощью ICP-MS, вместо этого образцы будут храниться при -80°C и могут быть проанализированы на дальнейших этапах исследования.

Таблица 3 - Клинические исследования биодоступности препаратов магния в открытых источниках литературы за 2017-2024 гг.

Год, ссылка	Изучаемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал/ Точки забора крови	Метод определения концентрации Mg	Результат	Примечание/дизайн исследования
1. 2017 [211]	1 день – определение эндогенного уровня, 2 день - прием Mg гидроксида 360 мг, 3 день - внутривенное болюсное введение сульфата Mg 2 г.	10 здоровых мужчин	Образцы крови (плазма) - собирали перед введением дозы (эндогенный уровень), через 15, 30, 60, 90 и 120 минут через 3, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после введения препарата Образцы мочи - собирали за четыре 6-часовых периода в день исследования.	Использовалась Фотометрия поглощения с помощью хромогенной реакции (для анализа образцов плазмы и мочи)	Биодоступность гидроксида Mg составила 14,9% (ДИ: 8,3; 26,8). Экскреция Mg с мочой увеличилась на 17,7% (ДИ: 8,9; 35,0) от исходного уровня.	Дизайн- рандомизированное, перекрестное исследование с пероральным и внутривенным введением препаратов Mg здоровым добровольцам. Диета до и во время исследования. <i>*Исключение значения концентрации одного добровольца из-за высокого значения эндогенного уровня Mg.</i>

Продолжение Таблицы 3

Год, ссылка	Изучаемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал/ Точки забора крови	Метод определения концентрации Mg	Результат	Примечание/дизайн исследования
2. 2017 [150]	фаза насыщения Mg - 5 разовых доз по 100 мг Mg в 08.00, 10.00, 01.00, 04.00 и 06.00 вечера вместе с 200 мл воды перед каждым периодом исследования 2а периода исследования 300 мг цитрата Mg и 300 мг оксида Mg	20 здоровых мужчин	Образцы мочи собирали в течение 24 часов 9-ю фракциями (0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-10, 10-12, 12-14, 14-16 и 16-24 часа). Образцы крови собирались до приема и через 9 и 24 часа после приема для определения Mg в клетках лейкоцитов и эритроцитов, а также в сыворотки крови.	Total Mg в моче - оптической эмиссионной спектрометрией с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES, Spectro Ciros Vision). Mg в сыворотке - методом клинической химии. Mg в цельной крови - пламенной атомно-абсорбционной спектрометрией.	Ае 0-24ч Mg было выше для цитрата магния, чем для оксида магния (со средней разницей 0,565 ммоль, ДИ 95% от 0,212 до 0,918 ммоль, р = 0,0034).	Дизайн - рандомизированное перекрестное исследование с участием здоровых мужчин. <i>Предварительная фаза насыщения Mg.</i> <i>Основная конечная точка – экскреция Mg с мочой в течение 24 часов после однократного применения Mg (Ае 0-24ч).</i>

Продолжение Таблицы 3

Год, ссылка	Изучаемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал/ Точки забора крови	Метод определения концентрации Mg	Результат	Примечание/дизайн исследования
3. 2018 [178]	350 мг Mg оксида (с фосфолипидным покрытием и матрицей сложных эфиров сахарозы), 350 мг Mg оксид, 350 мг Mg цитрат и 350 мг Mg бисглицинат	10 здоровых добровольцев (4 мужчины 6 женщин)	Образцы крови (в сыворотке и в эритроцитах) - собирали в моменты времени 0 (эндогенный уровень), 2, 4, 8, 24 ч. Образцы мочи - Почечная экскреция Mg в моменты времени 0 (эндогенный уровень), 2, 4, 8 и 24-часовой моче	Содержание Mg в эритроцитах определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Образцы мочи были проанализированы на центробежном анализаторе Monarch.	Отмечена статистически значимая большая биодоступность Mg из изучаемого состава, по сравнению с другими препаратами, однако очевидная клиническая значимость не ясна.	Дизайн – сравнительное двойное слепое перекрестное исследование на здоровых добровольцах. <i>*Отмечена большая вариабельность эндогенных значений экскреции Mg с мочой в разных группах, при этом у данных добровольцев эндогенные значения Mg в сыворотке крови и эритроцитах значимо не отличались.</i>

Продолжение Таблицы 3

Год, ссылка	Изучаемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал/ Точки забора крови	Метод определения концентрации Mg	Результат	Примечание/дизайн исследования
4. 2019 [64]	Mg цитрат MgC (400 мг) и Mg оксид MgO (400 мг)	14 здоровых мужчин	Образцы крови - собирали в моменты времени 0 (эндогенный уровень), 2, 4, 8 и 24 ч. Образцы мочи - Почечная экскреция Mg в 24-часовой моче	Методы не описаны	Увеличение экскреции Mg с мочой в течение 24 ч ($p < 0.05$) после MgC. Повышение концентрации Mg в крови после MgC, чем после MgO в течение 4 ч ($p = 0.0001730$) и 8 ч ($p = 0.000013$) по сравнению с исходным уровнем.	Дизайн - одноцентровое, рандомизированное, открытое, однократное, перекрестное исследование у здоровых мужчин-добровольцев. <i>Проводилось предварительное 5 дневное насыщение препаратами Mg (400 мг).</i>

Продолжение Таблицы 3

Год, ссылка	Изучаемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал/ Точки забора крови	Метод определения концентрации Mg	Результат	Примечание/дизайн исследования
5. 2019 [179]	Два препарата Mg 500 мг с различным высвобождением: с немедленным высвобождением и с двухфазным отсроченным высвобождением	20 здоровых добровольцев (10 мужчин и 10 женщин)	Образцы крови (сыворотка) - в исходном состоянии (эндогенный уровень) и после приема препаратов через 1, 2, 3, 4, 6, и 8 часов, Образцы мочи - собирали в течение 24 часов.	Методы не описаны	Не было выявлено существенных различий между препаратами в отношении 24-часовой почечной экскреции Mg и AUC Mg в сыворотке крови в течение 8 часов.	Дизайн -открытое контролируемое исследование с перекрестным дизайном. Исследование натошак, после диеты. Стандартизированное питание во время исследования. <i>*Были обнаружены статистически значимые различия в значении эндогенного уровня концентрации Mg в сыворотке крови натошак между разными днями обследования.</i>

Продолжение Таблицы 3

Год, ссылка	Исследуемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал/ Точки забора крови	Метод определения концентрации Mg	Результат	Примечание/дизайн исследования
6. [105] 2019	500 мг соли Mg оротата (MgOr) и 125 мг соли Mg оротата и 1250 мг калия оротата (MgOr+KOr)	20 добровольцев, 12 мужчин и 8 женщин	Образцы крови (сыворотка) получали непосредственно перед приемом препаратов и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 10 час после приема препарата.	Концентрацию Mg в сыворотке крови определяли фотометрическим методом по цветной реакции с ксилидином синим на анализаторе Master Screen с использованием реактивов «Human».	Эндогенный уровень Mg был высоким и сопоставимым в 2-х гр. <i>С_{max}</i> : MgOr 0.91±0.07 ммоль/л, MgOr+KOr - 0.89±0.05 ммоль/л. <i>AUC</i> : MgOr 8.46±0.4 ммоль*ч/л, MgOr+KOr - 8.38±0.5 ммоль*ч/л. <i>T_{max}</i> - 1,5 ч.	Дизайн – Открытое контролируемое сравнительное исследование у здоровых добровольцев. <i>Исследование было проведено натошак, после соблюдения диеты. Стандартизированное питание во время исследования. Обнаружена незначительная разница между эндогенным уровнем и экзогенным уровнем Mg.</i>

Продолжение Таблицы 3

Год, ссылка	Изучаемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал/ Точки забора крови	Метод определения концентрации Mg	Результат	Примечание/дизайн исследования
7. 2019 [86]	В фазе А – две таблетки Ultractive (A) Mg (392 мг элементарного Mg), либо две таблетки плацебо. В фазе В – 1 день- 1 таб Ultractive (A) Mg 2 день - 2 таб Ultractive (A) Mg 3 день - одну таблетку В-magnum (O) (450 мг элементарного Mg).	В фазу А - 10 здоровых добровольцев В фазу В – 30 здоровых добровольцев	В фазе А и В – забор образцов крови – натощак, через 1 ч после завтрака с низким содержанием магния (120 г белого хлеба и 56 г клубничного джема); далее после приема препарата через 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240 и 360 минут после приема добавок. Образцы мочи собирали в 1-й контейнер в течение 6 ч и во 2-й в течение 18 ч.	Определение Mg в сыворотке и моче проводилось с помощью набора реагентов Alinity C Magnesium Reagent Kit на устройстве Abbott Alinity C (Abbott, Висбаден, Германия)	Эндогенный уровень Mg в крови - 0,86 ммоль/л. Cmax - 0,041 ммоль/л после плацебо (4,8%) и 0,071 ммоль/л после 2-х таб. препарата А (8,4%) (p = 0,05). Увеличение концентрации Mg на 6,2% при приеме 1 таб препарата А; на 8,0% - 2 таб препарата А.	Дизайн исследования – рандомизированное перекрестной исследование. <i>Исследования на добровольцах было разделено на фазу А и фазу В. Определяли эндогенный уровень Mg.</i>

Продолжение Таблицы 3

8. 2020 [99]	300 мг MgCl ₂ против плацебо	17 здоровых мужчин (7) и женщин (10)	Образцы крови (сыворотка) (концентрация iMg, total Mg) - получали, начиная с образца натошак (за 15 мин до введения дозы) и в 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, и через 24 ч после дозирования. Образцы мочи – собирали за 15 мин до приема препарата, а общая моча была собрана в 2, 4, 6, 8, 8-21, и 24-часовое дозирование после приема	iMg - на электролитном анализаторе Nova 8 (Nova Biomedical, Waltham, MA, США); total Mg сыворотки крови и total Mg в моче - методом атомно- абсорбционной масс- спектрометрии	Отмечено большее увеличение концентрации iMg ²⁺ , но не total Mg в сыворотке крови или Mg с мочой для данной дозы (данной дозы не достаточно для статистически достоверного повышения total Mg)	Дизайн - Пилотное плацебо- контролируемое исследование. После завтрака с низким содержанием Mg. Определение iMg ²⁺ предпочтительнее для оценки биодоступности. <i>* Обнаружены циркадные ритмы</i>
-----------------	--	---	--	--	---	---

Продолжение Таблицы 3

Год, ссылка	Изучаемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал/ Точки забора крови	Метод определения концентрации Mg	Результат	Примечание/дизайн исследования
9. 2020 [100]	59 здоровых добровольцев старше 55 лет (39 включены в конечный отчет)	Магния оксид 400 мг в сутки 10 недель в сравнении с плацебо	Образцы крови (iMg в цельной крови, total Mg в сыворотке крови) - получали, начиная с образца натощак (до введения дозы) и через 10 недель применения препарата	iMg измеряли в цельной крови на газоанализаторе крови рНОх® Ultra. Измерения iMg в сыворотке крови – на колориметрическом анализаторе Roche cobas c501 (Roche Diagnostics, Индианаполис, США)	Прием Mg в течение 10-недель приводило к увеличению концентрации iMg. В охлажденной и замороженной сыворотки концентрация iMg была выше, чем в свежей цельной крови.	Дизайн – Сравнительное, плацебо-контролируемое исследование с участием здоровых добровольцев <i>*Отмечена умеренная и положительная связь между базовыми (эндогенными) концентрациями iMg и totalMg.</i>

Продолжение Таблицы 3

Год, ссылка	Изучаемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал/ Точки забора крови	Метод определения концентрации Mg	Результат	Примечание/дизайн исследования
10. 2024 [101]	40 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 55 лет	1.Микрокапсулированный Mg, 2.оксид Mg, 3.цитрат Mg 4.бисглицинат Mg	Образцы крови до (0 часов) и через 1, 2, 4, 6 и 8 часов	Уровень Mg в плазме измеряли с помощью масс-спектрометрии ICP-MS (масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой)		Дизайн - двойное слепое рандомизированное исследование в параллельных группах у здоровых добровольцев. <i>Добровольцы соблюдали диету с низким содержанием Mg в течение 1 недели, включая потребление воды с низкой минерализацией</i>

Таблица 4 - Значения эндогенной концентрации магния в исследуемых биологических жидкостях, изученных в анализируемых открытых источниках литературы за 2017-2024 гг.

Исследование, автор Изучаемые Препараты	Эндогенная концентрация Магния				P Value	Примечание
	Сыворотка крови	Эритроциты	Ионизи- рованный Магний	Моча		
По данным Е. Brilli и соавт., 2018 [178]; (концентрация магния, мг/дл)						
Sucrosomial® magnesium	1,93±0,20	4,84±0,49		5,69±2,39	-	-
Magnesium citrate	1,99±0,11	4,68±0,57		4,74±3,07		
Magnesium oxide	2,05±0,11	4,91±0,59		7,88±3,07		
Magnesium bisglycinate	2,02±0,13	5,09±0,59		8,04±5,49		
По данным Т. Greupner и соавт., 2020 [179]; (концентрация магния, ммоль/л)						
2 Р (1) - двухфазный тестовый продукт, первый период	0,81±0,05	-	-	3,66± 1,64	0,002 (для значений в сыворотки крови) 0,733 (для значений в моче)	Значения с одинаковыми надстрочными буквами - р> 0,05, (парный t- критерий с уровнем значимости, скорректированным по Бонферрони). Средние значения с разными надстрочными – р <0,05.
2 Р (2) - двухфазный тестовый продукт, второй период	0,82±0,04 ^a	-	-	3,58±2,08		
1 Р (1)- однофазный тестовый продукт, первый период	0,85±0,05 ^b	-	-	4,05±2,27		
1 Р (2) - однофазный тестовый продукт, второй период	0,85±0,05 ^b	-	-	3,77±2,07		

Продолжение Таблицы 4

По данным J. Zhan и соавт., 2020 [99]; (концентрация магния, мг/дл)						
Плацебо	1,95 (1,78 -3,30)		1,25±0,008	2,90 (0,81- 47,15)	0,491 (для значений в сыворотки крови) 0,242 (для значений iMg) 0,267 (для значений в моче)	Значения представлены как среднее (Mean) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Median) – диапазон в зависимости от нормальности распределения данных.
MgCl₂	2,08 (1,76-3,19)		1,26±0,01	2,95 (0,35-88,63)		

Различные исследования, проведенные для анализа биодоступности Mg, дали разные результаты, исследования несопоставимы из-за использования разных методологий анализа. Согласно Marta R. Pardo et al. [74] не существует стандартизированного протокола для изучения биодоступности различных форм минералов в качестве пищевых добавок. Это делает дизайн каждого исследования уникальным, и результаты могут быть несопоставимы, даже если используется один и тот же препарат [74].

Так, сравнение результатов проанализированных клинических исследований затруднено из-за различия в установлении и контроле зависимых и независимых переменных. В одних исследованиях эндогенные значения Mg рассматривались как независимые переменные и с ними сравнивали значения, полученные после применения препаратов [99, 100, 178], в других исследованиях эндогенные значения Mg рассматривались как ковариата – влияющая на полученные значения и требующая обязательного учета [251] и только в двух исследованиях [64, 178] была проведена корректировка фармакокинетических параметров, согласно требованиям ЕМА [121], FDA [81], ЕАЭС [31] - вычитание эндогенных значений из значений, полученных после применения препаратов.

На сегодняшний день авторы не перестают спорить о том, что является первичной конечной точкой, а что вторичной точкой для оценки биодоступности Mg. В одних исследованиях на первое место ставится экскреция Mg с мочой [64, 178], в других – определение Mg в плазме или сыворотке крови [99, 100, 105, 179, 211].

В едином исследовании схожи тем, что во всех без исключения определяли эндогенные значения Mg. В большинстве исследований определяли эндогенный уровень Mg во всех точках забора крови, и данный факт позволил избежать ошибок и неправильной трактовки результатов. Так, в проанализированных исследованиях были обнаружены статистически значимые различия в значении эндогенного уровня концентрации Mg в сыворотке крови натошак между разными днями обследования [178]; были обнаружены циркадные ритмы колебания iMg, а также Mg в сыворотке или моче [100]; отмечена большая вариабельность эндогенных

значений экскреции Mg с мочой в разных группах [178]; из-за высокого значения эндогенного уровня Mg, было исключено значение концентрации одного добровольца из анализа [211].

Закключение: Был проведен комплексный поиск на официальных сайтах регуляторных органов: Европы - Европейское управление по безопасности пищевых продуктов, США – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов – FDA, в поисковых системах Google, PubMed, Cochrane Library, Science Direct, UpToDate, clinicaltrials.gov, а так же в прямых и обратных ссылках на исследования, опубликованных в период с 2016 по 2024 г.г. Были включены сравнительные клинические исследования в популяции здоровых добровольцев, оценивающие биодоступность препаратов Mg. Поиск данных и оценка качества исследований проводились независимо двумя авторами. 10 исследований со 240 участниками были включены в анализ. Согласно положениям чек-листа PRISMA-2020, обнаружена методологическая неоднородность [225]: различия в размере выборки, сборе данных и методах анализа.

Изучение эндогенного уровня Mg в рамках изучений биодоступности - это важный этап, который нельзя игнорировать при проведении исследований биодоступности, так как при проведении коррекции фармакокинетических параметров (вычитание фоновых значений из полученных значений после применения препарата) с целью получения истинных показателей, обусловленных именно применением препарата, можно сделать неправильные расчеты. Однако, остается вопросом является ли достаточным взятие крови в трех временных точках до приема препаратов для определения эндогенного уровня Mg, как это регулируется нормативными актами EMA [121], FDA [81] и ЕАЭС [31].

1.3. Систематический обзор по изучению биодоступности препаратов кальция

Согласно данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [27] Са это необходимый элемент минерального матрикса кости, играет ведущую роль в нервной проводимости и процессе свертывания крови, участвует в мышечном сокращении. Дефицит кальция приводит к деминерализации позвоночника, костей таза и нижних конечностей, повышает риск развития остеопороза. Са содержится в некоторых продуктах питания, на фармацевтическом рынке доступен в виде лекарственных препаратов и в качестве пищевой добавки.

В РФ, согласно информации ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [27] физиологическая потребность для взрослых составляет 1000 мг/сутки, для лиц старше 65 лет – 1200 мг/сутки, что согласуется с информацией Национального института здравоохранения (NIH).

Биомаркеры кальциевого статуса. Общий уровень Са можно измерить в сыворотке или плазме крови; уровень в сыворотке составляет от 8,8 до 10,4 мг/дл (от 2,2 до 2,6 ммоль/л) у здоровых людей [93]. Однако уровень Са в сыворотке корректно не отражает поступление Са с пищей из-за гомеостатических механизмов.

Ионизированный Са, являющийся активной формой Са в крови, представляющий собой свободные ионы Са, не связанные с белками, также используется для измерения уровня Са. Нормальный диапазон ионизированного Са у здоровых людей составляет от 4,6 до 5,3 мг/дл (от 1,15 до 1,33 ммоль/л) [127, 157].

В качестве биомаркеров кальциевого статуса возможно изучать параметры гомеостаза Са. В кишечнике всасывается около 200 мг Са из 1000 мг в день; из продуктов питания и ЛП Са усваивается как путем активного транспорта, так и путем пассивной диффузии через слизистую оболочку кишечника [157]. Активный транспорт отвечает за большую часть абсорбции, когда потребление Са снижается, а пассивная диффузия отвечает за увеличение доли абсорбции Са по мере увеличения потребления. Почки контролируют реабсорбцию и экскрецию Са;

кости служат резервуаром для Ca. Согласно исследованию M. Wang. et al. 2013 [93] было выявлено 27 метаболитов биомаркеров Ca в моче, включая псевдоуридин и цитрат, которые коррелируют с потреблением Ca в рационе. Эти биомаркеры были эффективны для различения состояний с дефицитом Ca от состояний без дефицита как в моделях крыс, так и в исследованиях на людях [93].

В поддержке гомеостаза Ca [17, 148] принимают участие множество систем и гормонов. В гормональной регуляции гомеостаза Ca принимают участие паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D и рецептор, чувствительный к Ca (CasR) [93, 171]. При снижении уровня Ca в крови, паращитовидные железы секретируют ПТГ, он повышает уровень Ca, способствуя высвобождению Ca из костей, усиливая реабсорбцию Ca почками и стимулируя выработку активного витамина D [170, 271]. Активный витамин D (1,25-дигидроксивитамин D) увеличивает всасывание Ca в кишечнике. CasR в паращитовидных железах фиксирует изменения уровня Ca в сыворотке крови, при низком уровне Ca CasR вызывает секрецию ПТГ, а высокий уровень Ca подавляет высвобождение ПТГ.

Минеральная плотность костной ткани является хорошо зарекомендовавшим себя биомаркером для оценки долгосрочной биодоступности Ca и физиологического состояния костной ткани [91, 94, 108].

Дизайн и методология исследований. Биодоступность Ca является важным фактором при разработке ЛП, содержащих Ca. Для изучения сравнительной биодоступности препаратов Ca оптимальными исследованиями являются рандомизированные контролируемые исследования, которые предоставляют надежные данные о биодоступности Ca из различных источников [61]. Оценка как концентрации кальция в сыворотке, так и выделения с мочой в течение определенных периодов (например, 10 часов и 24 часа) имеет решающее значение для определения биодоступности. Мониторинг уровней ПТГ может дать представление о гомеостазе кальция и эффективности усвоения [127, 171]. Пищевая матрица может значительно влиять на биодоступность кальция [141, 142, 167, 202].

Факторы, влияющие на всасывание Са. На всасывание Са влияет ряд факторов: физиологические, различные диетические особенности, дозировка и состав ЛП. Факторы, повышающие эффективность. Витамин D, особенно в активной форме 1,25-дигидроксивитамина D₃, играет важную роль в улучшении всасывания Са, регулируя экспрессию переносчиков Са в кишечнике. Гормоны, такие как ПТГ, пролактин и эстроген, также положительно влияют на абсорбцию Са [109, 127]. Некоторые пищевые компоненты, такие как лактоза, белки, аминокислоты и липиды, могут способствовать всасыванию Са. Например, известно, что лактоза и казеин в молоке улучшают всасывание Са [279]. Пептиды, полученные из белков, например сыворотки, могут способствовать усвоению кальция благодаря своей способности эффективно связывать ионы кальция [294].

Ингибирующие факторы. Такие соединения, как фитиновая кислота, щавелевая кислота и высокие уровни пищевого Fe и Mg, могут ингибировать абсорбцию Са, образуя нерастворимые комплексы с Са [127, 194, 215, 261]. Щелочное значение pH в кишечнике может значительно снизить биодоступность Са, поскольку Са более растворим в кислотных условиях [279]. Некоторые гормоны и факторы, такие как кальцитонин и фактор роста фибробластов-23, могут снижать абсорбцию Са, предотвращая чрезмерное его поглощение [271]. Эффективность всасывания Са может меняться с возрастом: выше в фазах роста, например в младенческом и подростковом возрасте, и ниже у пожилых людей [52]. Такие состояния, как беременность и менопауза, также влияют на всасывание Са из-за гормональных изменений [73, 91, 109, 210, 293]. Заболевания кишечника или эндокринные заболевания могут повлиять на всасывание Са; кишечная микробиота играет роль в модуляции биодоступности Са [261].

Дозировка и состав препаратов Са. Согласно информации Международной фармацевтической федерации (FIP) [84] ЛП солей Са относятся к I классу BCS – обладающие высокой растворимостью и проницаемостью. Карбонат Са и цитрат Са хорошо растворяются и всасываются в желудочно-кишечном тракте [51, 107, 189]. Молекулярная структура Са позволяет ему легко проникать через биологические мембраны, обеспечивая эффективное всасывание в кровоток [148].

Все перечисленные факторы должны быть учтены при планировании и проведении исследований сравнительной биодоступности препаратов Са.

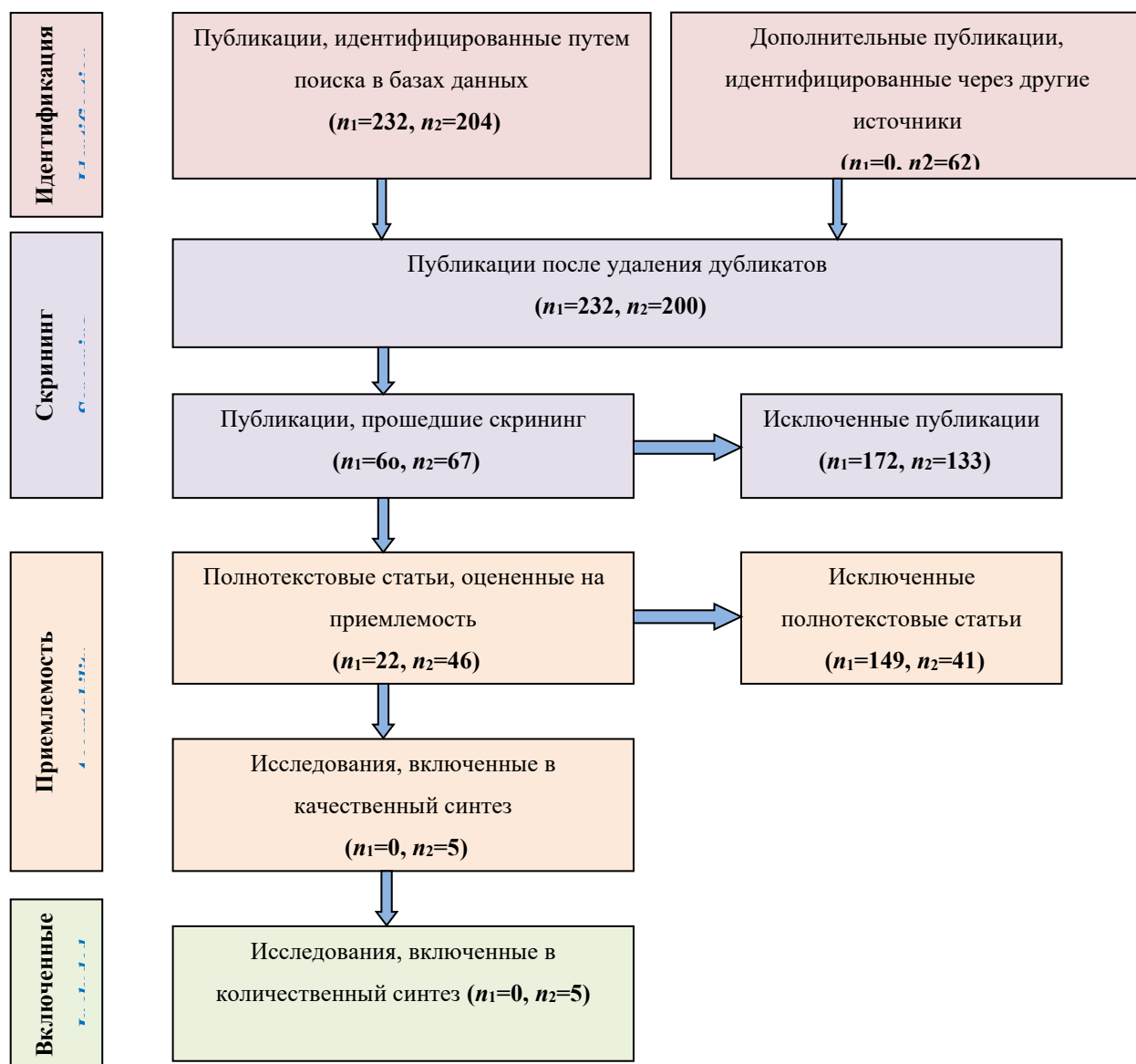
Нами была поставлена задача провести систематический обзор клинических исследований по изучению сравнительной биодоступности препаратов Са и возможности использования фармакодинамических конечных точек в клинических исследованиях биоэквивалентности ЛП Са.

Дизайн: Этот обзор был разработан как описательное исследование, основанное на литературе. Исследовательский вопрос был разработан в рамках стратегии поиска, чтобы выяснить возможности использования фармакодинамических конечных точек в клинических исследованиях биоэквивалентности препаратов Са.

Материалы и методы подробно описаны в Главе 2.

Результаты и обсуждение. По запросу в изучаемых базах данных, по поисковым словам, «*Calcium bioavailability*» и фильтром «Review и Systematic Review» за период с 2017 по 2024 гг. было найдено 232 результата. 172 статьи не содержали данных по биодоступности Са, 29 статей были посвящены вопросам питания, 8 статей посвящены взаимодействию с другими минералами и продуктами питания, 22 статей посвящены биодоступности Са, но не из ЛП. Ни одна статья не отвечала поисковому запросу (рисунок 4).

По запросу в изучаемых базах данных, по поисковым словам, «*Calcium bioavailability*» и фильтром «Clinical trial» и «Randomised controlled trial» было найдено 204 результата. 133 статьи не содержали данных по биодоступности Са, 20 статей были посвящена вопросам питания, 46 статей посвящены биодоступности Са, но не из ЛП. И только 5 статей отвечали поисковому запросу (рисунок.1). Каждое исследование рассматривалось отдельно, в виде полнотекстовой статьи, чтобы выявить полноту отчетности, методологическое качество. (рисунок 4). Оценка качества проводилась с помощью установленных инструментов PRISMA2020 [225]. Отдельно изучали библиографию тех статей, которые были подобраны.



Примечание*: n_1 – число публикаций с фильтрами «Bioavailability of calcium», n_1 «Review» и «Systematic review», n_2 – число публикаций с фильтрами «Clinical trial» и «Randomised controlled trial»

Рисунок 4 - Алгоритм отбора статей для систематического обзора

Следует уточнить, что большая часть опубликованных систематических обзоров и метаанализов касается недостатка потребления кальция [114, 135, 138, 194] или его терапевтического применения [65, 90–93, 119, 210, 221, 237, 245, 271] нашей задачей было изучение сравнительной биодоступности препаратов Са и возможности использования фармакодинамических конечных точек в клинических исследованиях биоэквивалентности.

В 1999 г был опубликован первый метаанализ по изучению сравнительной биодоступности препаратов Са: карбоната и цитрата Са [189]. Основная цель

исследования заключалась в проведении метаанализа, сравнивающего биодоступность Са из цитрата Са и карбоната Са. Анализ включал в себя 15 исследований с участием 184 человек. Однако не все исследования были включены в окончательный анализ по разным причинам. Категория исследований А: из этой категории исключены 4 исследования, которые были признаны неактуальными из-за низкого содержания Са или полученных противоречивых результатов. Категория В: включала 5 исследований, в которых испытуемые принимали препараты Са натошак с участием 71 человека. Категория С: включала 6 исследований, в которых испытуемые принимали препараты Са во время еды с участием 65 человек. Полученные данные показали, что абсорбция Са из цитрата Са была значительно выше, чем из карбоната Са. В частности, абсорбция составила: по данным общего анализа, на 20,0% выше; на 24,0% выше в категории А; на 27,2% выше при приеме натошак; на 21,6% выше при приеме во время еды. Таким образом, исследование показало, что цитрат Са усваивается лучше, чем карбонат Са, примерно на 22–27%, независимо от того, принимается ли он натошак или во время еды.

Целью исследования Narayanan, V. и соавт., 2018 [51] было изучение биодоступности препаратов Са из природных источников кораллов (коралловый Са) в сравнении с препаратами карбоната Са и цитрата Са у здоровых добровольцев. Исследование представляло собой открытое, рандомизированное, одноцентровое исследование. В исследовании принимали участие здоровые мужчины в возрасте от 18–45 лет, которые были разделены на группы по 9 человек для приема изучаемых препаратов: две группы принимали препарат кораллового Са с содержанием элементарного Са 225 мг и 500 мг (группа А, В), 2 группы принимали препарат некораллового карбоната Са с содержанием элементарного Са 400 мг и 500 мг (группа С, D) и одна группа принимала препарат цитрата малата Са с содержанием элементарного Са 250 мг (группа Е). Добровольцы принимали препараты натошак, запивая 250 мл воды. Образцы крови и мочи забирали после приема препаратов через 2, 4, 6 и 10 часов. Время достижения максимальной концентрации в крови $T_{max} \sim 4$ часа было сопоставимо во всех группах.

Повышение общего Са в сыворотке (мг/дл) и значение AUC, было статистически значимо выше после применения кораллового карбоната Са по сравнению с карбонатом и цитратом Са, что свидетельствует о его большей биодоступности. Выделение Са с мочой (мг/дл) также пропорционально увеличивалось в течение 10 часов для каждой из групп. Авторы делают вывод, что возможная причина более высокой биодоступности кораллового карбоната Са заключается в его физико-химической структуре, пористости, ионизирующей способности и размере частиц.

В исследовании Ерёменко Н.Н. и др., 2018 [125, 219] изучалась сравнительная фармакокинетика двух фармацевтически альтернативных препаратов; исследуемый препарат (1200 мг кальция и 1000 МЕ колекальциферола) сравнивали с референтным препаратом (1000 мг кальция и 800 МЕ колекальциферола). Для расчета объема выборки добровольцев была использована работа Kressel G., 2010 [175], в исследование было включено 42 здоровых добровольца. Добровольцы соблюдали диету со сниженным содержанием Са; для снижения разброса по уровню витамина D3, за 8 дней до приема препарата добровольцы ежедневно принимали по 12,5 мкг колекальциферола.

Забор проб крови осуществлялся до (8 часов утра) и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 ч после приема препаратов. Общий Са сыворотки количественно измеряли с использованием О-крезолфталейнового метода. Эндогенный уровень Са составил $2,21 \pm 0,18$ и $2,32 \pm 0,13$ ммоль/л в двух группах. Полученные средние значения основных фармакокинетических параметров (C_{max} , AUC_{0-8}) Са были сопоставимы. 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. Рассчитанные значения ДИ находились в принятых границах признания биоэквивалентности 80–125%. В исследовании так же оценивали экскрецию Са с мочой с пересчетом на экскрецию креатинина (соотношение Са и креатинина в моче сохранялось в пределах физиологической нормы). В качестве фармакодинамической конечной точки изучали уровень ПТГ до и после приема препаратов, как одного из главных гормонов, регулирующих фосфатно-кальциевый гомеостаз. До приема препаратов уровень ПТГ в крови у добровольцев

был сопоставим. Через 2 ч после приема изучаемых препаратов отмечено сопоставимое снижение уровня ПТГ, при приеме тестируемого препарата –51,2 $\Delta\%$; референтного препарата – 52,3 $\Delta\%$.

Целью исследования Wiria и соавт., 2020 [243] было сравнение относительной биодоступности Са при пероральном приеме препаратов глюкогептоната Са и карбоната Са. Исследование представляло собой рандомизированное, двухпериодное перекрестное исследование с однократным применением изучаемых препаратов и 7-дневным периодом «отмывки». Исследование было проведено в Индонезии. В исследовании принимали участие 24 здоровых взрослых добровольца обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет. Определение размера выборки рассчитывалось на основании значения внутрииндивидуального коэффициента вариации (CV%), равного 14%, полученного в исследовании Nowak et al, 2008 [199] и рассчитанного на основании 90% ДИ AUC_{0-t} , при исследовании пероральной биодоступности Са из таблетки, содержащие фумарат Са, и глюконат Са. На основании значения CV% 14%, размер выборки был рассчитан равным 24 добровольцам, для необходимого достижения статистической мощностью $\geq 80\%$ и для обнаружения 5%-ной разницы в фармакокинетических параметрах между двумя препаратами. Добровольцы принимали изучаемые препараты после 12-часового голодания в положении сидя, запивая 240 мл воды: пероральный раствор по 2*250 мг/10 мл (3056,16 мг) глюкогептоната Са, или одну шипучую таблетку карбоната Са, содержащую 500 мг элементарного Са (300 мг карбоната Са и 2940 мг глюконата лактата Са). Для оценки фармакокинетических параметров образцы цельной крови объемом 6 мл отбирали в пробирки, содержащие ЭДТА, непосредственно перед введением препарата, а также через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12 часов после введения. Образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин; образцы плазмы сразу отделяли центрифугированием и хранили замороженными (-20°C) до проведения анализа. Концентрацию Са в плазме определяли с помощью валидированного метода оптико-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES); нижний предел количественного определения Са

был определен как 0,1 мг/л. Фармакокинетические параметры, изучаемые в данном исследовании были максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» от нулевого времени до момента последней измеряемой концентрации (AUC_{0-t}) от 0 до 6 часов и от 0 до 12 часов после приема препаратов. Относительная пероральная биодоступность Са из глюкогептоната Са по сравнению с карбонатом Са составила 92% в течение 6 часов и 89% в течение 12 часов после приема исследуемого препарата. 90% доверительные интервалы для средних соотношений тест/референт C_{max} в плазме и AUC_{0-t} через 12 часов после введения составляли 77,09–120,31% и 60,58–122,30% соответственно. Авторы делают вывод, что глюкогептонат Са обладает более высокой относительной биодоступностью Са по сравнению с карбонатом Са. В данном исследовании не изучалось содержание Са в моче и не измерялась фракционная изотопная абсорбция Са в кишечнике, поскольку коммерческие препараты не могут быть помечены изотопами Са; кроме того, поскольку наклон конечного логарифмически линейного участка кривой концентрация-время определить не удалось, не рассчитывались значения $AUC_{0-\infty}$ и $t_{1/2}$.

Friling M, и соавт. 2023 [73], в своем исследовании сравнивали биодоступность Са постбиотиков Са-LAB, Са-SC с цитратом Са, используя классические фармакокинетические параметры, основанные на изменениях концентрации Са в сыворотке и моче. Популяция женщин в постменопаузе была выбрана из-за их более высокого риска потери костной массы и развития остеопороза из-за выраженного снижения эстрогена, связанного с менопаузой [73]. В исследовании были включены 24 здоровые женщины в постменопаузе, расчет размера выборки проводили на основании результатов исследования Wang, 2014 [293] 22 женщины завершили исследование по протоколу.

Дизайн исследования представлял собой двойное слепое, рандомизированное, контролируемое, трехфазное, перекрестное клиническое исследование. В исследовании сравнивалась биодоступность цитрата Са (содержащие 315 мг Са и 200 МЕ витамина D3 на таблетку) с продуктами, обогащенными Са (Са-SC, Са-LAB, каждая капсула содержала 630 мг Са и 400 МЕ

витамина D3) у здоровых женщин в постменопаузе. Каждая участница принимала три однократные дозы с двумя периодами отмывки по 7 дней между периодами.

Критериями включения в исследования были: возраст 45–65 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 19,0 до 29,9 кг/м²; постменопаузальный период (отсутствие менструации естественным путем в течение как минимум 12 месяцев); содержание ПТГ (1–84 ПТГ) от 1,6 до 6,9 пмоль/л; уровень 25-гидроксивитамина D [25(ОН)D] ≥ 20 нг/мл; и потребление Са >450 мг в день из рациона и добавок. Участницы с дефицитом витамина D3 были исключены из исследования, а содержание витамина D3 было стандартизировано во всех исследуемых продуктах. Потребление Са и натрия было стандартизировано до исходного уровня, поскольку оба известны своим диетическим влиянием на усвоение и выведение Са [208, 213]. Для стандартизации условий питания, за 1 неделю и до конца исследования участницы ограничивали потребление Са и натрия с пищей до 400 и 2300 мг/день соответственно. Перед днями забора крови, т. е. днями -1, 8 и 16, участницы голодали в течение 14 часов и выпивали 600 мл дистиллированной воды за 12 часов до приема и 300 мл дистиллированной воды за 9 часов до приема. В дни забора крови, т. е. в дни 1, 9 и 17, участницы опорожняли мочевой пузырь (включая первую утреннюю мочу) за 2 часа до приема препарата и выпивали 600 мл дистиллированной воды. Далее проводился сбор всего объема мочи. Затем участницы съедали стандартизированный завтрак с низким содержанием Са (яичница из трех яичных белков, приготовленная с одной чайной ложкой оливкового масла, один ломтик хлеба на закваске с одной чайной ложкой масла и одна чашка сырого арбуза; общее содержание кальция 39,2 мг) с 600 мл дистиллированной воды и в середине приема принимали исследуемый препарат. Участницы выпивали 300 мл дистиллированной воды каждые 2 часа после приема препаратов. Через 6 часов после стандартного завтрака, принимали стандартный обед с низким содержанием Са (90 граммов жареной говядины, 80 граммов банана и три чашки салата, содержащего: салат айсберг, помидоры, огурцы и лук с одной столовой ложкой винегрета; общее содержание кальция 50 мг). Образцы крови собирались в 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7 и 8 часов. Образцы мочи собирались в

интервалах времени 0–2, 2–4, 4–6, 6–8, 8–10 и 10–24 часа. После приема препаратов участницы исследования находились в стационаре в течение 10 часов. Через 10 часов после приема участницы выпивали 600 мл дистиллированной воды дома и возвращались в стационар на следующее утро, чтобы сдать контейнер для мочи за 10–24 часа. Период «отмывки» продолжался 7 ± 2 дня.

Анализ Са в сыворотке проводили с использованием оборудования Roche c701/c501 методом колориметрического анализа в лаборатории Dynacare (Brampton, ON, Canada). В конце каждого периода сбора измерялись общие объемы мочи, образец был разделен на аликвоты для оценки креатинина мочи, которые использовались для нормализации Са в моче. Са и креатинин мочи анализировались с использованием оборудования Roche c701/c501 колориметрическим и ферментативным методами соответственно в лаборатории Dynacare (Брэмpton, Онтарио, Канада).

Таблица 5 - Сравнение фармакокинетических параметров в сыворотке и моче между изучаемыми препаратами кальция: переносящими кальций *Lactobacillus* (Ca-LAB), цитратом кальция и переносящими кальций *Saccharomyces cerevisiae* (Ca-SC)

	Ca-LAB	Ca-SC	цитрат кальция
Mean (SD)			
Сыворотка			
Исходный уровень кальция (ммоль/л)	2,36 (0,09)	2,35 (0,08)	2,37 (0,08)
iAUC 0-8h (ммоль/л*ч)	0,86 (0,519) ^a	0,52 (0,45) ^b	0,60 (0,49) ^b
AUC t 0-8h (ммоль/л*ч)	19,72 (0,74) ^a	19,34 (0,68) ^b	19,14 (2,13) ^{a,b}
C _{max} ((ммоль/л)	2,57 (0,11) ^a	2,5 (0,10) ^b	2,54 (0,10) ^a
T _{max} (ч)	4,0 (2,0-7,0)	4,0 (1,5-8,0)	5,5 (2,0-8,0)
Моча			
Исходный уровень кальция, нормализованный по креатинину (ммоль/ммоль)	0,29 (0,19)	0,29 (0,18)	0,30 (0,21)
Исходный уровень выделенного кальция (мг)	5,83 (3,81)	7,27 (13,67)	5,40 (5,3)
AUC t 0-10h (ммоль/ммоль*ч)	9,32 (2,91) ^a	7,96 (2,65) ^b	7,5 (2,61) ^b

Продолжение Таблицы 5

AUC t 0-24h (ммоль/ммоль*ч)	14,08 (4,76) ^a	12,4 (4,36) ^b	11,65 (4,47) ^b
C _{max} ((ммоль/ммоль)	1,48 (0,48) ^a	1,22 (0,39) ^b	1,18 (0,33) ^b
T _{max} (ч)	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (3,0-9,0)
Примечание* : ^{a,b} – наличие статистической значимости			

На основании полученных результатов авторы делают выводы, что Са в обогащенной постбиотической системе на основе *Lactobacillus* (Ca-LAB) связан с более высокими уровнями биодоступности по сравнению с цитратом Са, обычной кальциевой добавкой на основе соли, в то время как Са в обогащенной постбиотической системе на основе дрожжей (Ca-SC) имел эквивалентную биодоступность с цитратом Са. Авторы считают, что параметр AUC t 0-8h считается более подходящим для измерений кальция в сыворотке по сравнению с общей AUC, поскольку учитываются различные исходные значения у отдельных лиц [210, 215].

Прирост сывороточного Са от исходного уровня через 8 ч после приема препаратов, продолжался во всех испытуемых группах, что указывает на то, что всасывание Са не было завершено через 8 ч после дозы. Таким образом, константа скорости выведения и скорость выведения, а также экстраполяция AUC t-∞ были непрактичны для измерения. Хотя это и считается ограничениями, это фармакокинетическое исследование является адекватным для оценки относительной биодоступности препаратов Са и согласуется с другими исследованиями [210, 215].

Inge Tetens, с соавт. 2023 [282] изучали постприандиальную абсорбцию Са из пермеата Са, полученного из молока, по сравнению с карбонатом Са. В исследование были включены 10 женщин в постменопаузе в возрасте 50–65 лет, которые не имели в анамнезе остеопоротических переломов. Размер выборки рассчитывался на основании результатов исследования Kärkkäinen M. U. и др. (1997) [168], в котором оценивалась концентрация ПТГ, как основного регулятора метаболизма Са, и поскольку отсутствуют данные о концентрации ионизированного Са из пермеата Са, полученного из молока, то ожидалось, что

разницу в 1,1 пмоль/л в сывороточном ПТГ можно будет обнаружить между группами с мощностью 80% и двухсторонней альфа 0,05. Учитывая внутрисубъектное SD около 0,7 пмоль/л, размер выборки из 9 субъектов оценивался достаточным. Перед приемом изучаемых препаратов женщины собирали суточный анализ мочи. Участницы принимали один из 3 препаратов в случайном порядке: мальтодекстрин PL или 800 мг Са в виде карбоната Са или пермеата Са (концентрат молочных минералов, содержащий 800 мг Са, 392 мг фосфора и 234 мг лактозы). Образец крови натощак собирался на исходном уровне, через 60, 120, 240 и 360 минут после приема пищи. На исходном уровне и через 360 минут собирались образцы мочи. После употребления исследуемых продуктов был предоставлен легкий завтрак, который состоял из белого хлеба (25 г), масла (5 г), ветчины (5 г) и 1 банана (105 г), что обеспечивало 210 ккал и 15 мг кальция. Обед был через 4 часа после приема исследуемых продуктов и состоял из сэндвича с курицей, обеспечивающего 597 ккал и 110 мг кальция. Во время каждого приема пищи порция бутилированной воды (0,5 л) обеспечивала 11 мг Са (содержащего 2,2 мг кальция на 100 мл). Анализировались сывороточный ионизированный Са, интактный ПТГ, фосфор и магний, а также мочевой Са, фосфор и магний. Ионизированный Са сыворотки измерялся с помощью ион-селективного электрода Са. Уровень ПТГ в сыворотке измеряли с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа. Содержание витамина D (25-гидроксиколекальциферол) в сыворотке измерялось с помощью коммерчески доступного конкурентного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа от Siemens Healthcare. Сывороточные концентрации натрия, калия, креатинина, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, трийодтиронина, тироксина, фосфата, магния и щелочной фосфатазы измеряли на анализаторе Dimension Vista. Концентрация Са, магния и фосфора (ммоль/л) измерялась во всех собранных образцах мочи. Концентрация Са измерялась с помощью метода уреазного индикатора отражательной фотометрии. Объем мочи, собранной за 24 часа, регистрировался, а общее содержание Са в моче рассчитывалось путем умножения концентрации (ммоль/л) на объем (л/24 ч).

Концентрация ионизированного Са в сыворотке после приема препарата карбоната Са была выше на 240-й минуте по сравнению с приемом пермеата Са [межгрупповое различие; 95% ДИ: 0,039 ммоль/л; 95% ДИ: 0,017–0,061; $P=0,00078$]. Концентрация ионизированного Са в сыворотке после приема карбоната Са была значительно выше, чем при приеме плацебо, во все постпрандиальные временные точки, за исключением 60-й минуты. Концентрация Са в моче в 360-минутной порции мочи была выше после приема карбоната Са по сравнению с приемом пермеата Са [межгрупповое различие; 95% ДИ: 2,47 ммоль/л; 95% ДИ: 1,90–3,03; $P=0,0042$].

В настоящем исследовании изучалась относительно высокая нагрузка Са (800 мг). Возможные ограничения, что размер выборки не учитывал перекрестный дизайн исследования и что не было сделано никакой коррекции для множественного тестирования, чтобы возможно исключить возможные ошибки типа I. Ограничением исследования можно считать то, что не измеряли креатинин в образцах мочи вместе с экскрецией Са. Измерение общей экскреции Са с мочой вместо концентрации в разовой моче способствовало бы более точному сравнению Са, всосавшегося во время различных режимов.

Был проведен комплексный поиск на официальных сайтах регуляторных органов: Европы - Европейское управление по безопасности пищевых продуктов, США – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов – FDA, в поисковых системах Google, PubMed, Cochrane Library, Science Direct, UpToDate, clinicaltrials.gov, а так же в прямых и обратных ссылках на исследования, опубликованных в период с 2017 по 2024 г.г. Были включены сравнительные клинические исследования в популяции здоровых добровольцев, оценивающие биодоступность препаратов Са (в том числе женщины в постменопаузе). Поиск данных и оценка качества исследований проводились независимо двумя авторами. 5 исследований со 145 участниками были включены в анализ. Согласно положениям чек-листа PRISMA-2020, обнаружена методологическая неоднородность [225]: различия в размере выборки, сборе данных и методах анализа.

Проанализированы результаты клинических исследований по изучению биодоступности ЛП, содержащих Са, описанные в открытых источниках литературы за 2019–2024 гг. и отобранные по принципу PICOS (population, intervention, comparison, outcomes, and study). Изучение концентрации Са в сыворотке 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-кальциевый гомеостаз.

Таблица 6 - Клинические исследования биодоступности препаратов кальция в открытых источниках литературы за 2018–2024 гг.

Год исследования, ссылка	Изучаемые Препараты	Количество добровольцев	Биоматериал и точки забора	Метод определения концентрации и кальция	Результат	Примечание/дизайн исследования
1. 2018 [51]	коралловый кальций (содержание элементарного кальция 225 мг и 500 мг), карбонат кальция (содержание элементарного кальция 400 мг и 500 мг), цитрат кальция (содержание элементарного кальция 250 мг).	45 здоровых добровольцев в мужчин.	Образцы крови и мочи собирались до приема препаратов, и после приема через 2, 4, 6 и 10 ч.	Аналитический метод не описан	T _{max} ~ 4 часа было сопоставимо во всех группах. Повышение общего кальция в сыворотке (мг/дл) и значение AUC, было статистически значимо выше после применения кораллового карбоната кальция по сравнению с	Дизайн- Сравнительное рандомизированное исследование у здоровых добровольцев. Недостаточный объем размера выборки.

Продолжение Таблицы 6

					карбонатом и цитратом кальция. Выделение кальция с мочой (мг/дл) пропорционально увеличивалось в течение 10 часов для каждой из групп.	
2. 2018 [125, 219]	Препарат, содержащий 1200 мг кальция и 1000 МЕ колекальциферола и препарат, содержащий 1000 мг кальция и 800 МЕ колекальциферола	42 здоровых добровольца	Забор проб крови и мочи осуществлялся до (8 часов утра) и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 ч после приема препаратов.	Общий Са сыворотки количественно измеряли с использованием О-крезолфталей нового метода	Эндогенный уровень Са составил $2,21 \pm 0,18$ и $2,32 \pm 0,13$ ммоль/л в двух группах. 90% ДИ S_{max} - 94,16 – 98,05;	Дизайн - Сравнительное рандомизированное исследование у здоровых добровольцев.

Продолжение Таблицы 6

					AUC0-8 – 90,78 – 94,77, при точечном отношении средних значений – 96,087 и 92,764. Соотношение Са и креатинина в моче - в пределах физиологической нормы. Через 2 ч после приема препаратов - снижение уровня ПТГ, (тестируемого препарата – 51,2 Δ%; референтного препарата – 52,3 Δ%.	Добровольцы соблюдали диету со сниженным содержанием Са; для снижения разброса по уровню витамина D3, за 8 дней до приема препарата добровольцы ежедневно принимали по 12,5 мкг колекальциферола. ЛП принимали после приёма пищи.
--	--	--	--	--	--	--

Продолжение Таблицы 6

3	2020 [243]	глюкогептонат кальция (по 250 мг/10 мл (3056,1 мг) и карбонат кальция (300 мг карбоната кальция и 2940 мг глюконата лактата кальция)	24 здоровых добровольца Расчет размера выборки основывалось на внутрисубъектном коэффициенте вариации (CV%) = 14% и полученном на основе 90% ДИ AUC 0–t, как сообщалось Nowak et al (2008) [159]	Образцы цельной крови собирали в моменты времени 0 (эндогенный уровень), а также через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12 часов после введения	Концентрацию кальция в плазме определяли с помощью оптико-эмиссионной спектрометрии и с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES).	Относительная пероральная биодоступность кальция из глюкогептона та кальция по сравнению с карбонатом кальция составила 92% в течение 6 часов и 89% в течение 12 часов после приема исследуемого препарата. 90% ДИ для средних соотношений тест/референт максимальной концентрации в плазме и площади под	Дизайн- Однократное рандомизированное последовательное открытое двухпериодное перекрестное исследование у здоровых добровольцев. В данном исследовании не изучалось содержание кальция в моче и не измерялась фракционная изотопная абсорбция кальция в кишечнике, так как коммерческие препараты не могут быть помечены изотопами кальция; кроме того, поскольку наклон конечного
---	------------	---	--	---	--	--	--

Продолжение Таблицы 6

					кривой «концентрация-время» через 12 часов после введения составляли 77,09–120,31% и 60,58–122,30% соответственно	логарифмически линейного участка кривой концентрация-время определить не удалось, не рассчитывались значения AUC 0-∞ и t ½.	
4	2023 [73]	цитрат кальция (содержащие 315 мг кальция и 200 МЕ витамина D3 на таблетку) с продуктами, обогащенными кальцием (Ca-SC, Ca-LAB), каждая капсула содержала 630 мг кальция и 400 МЕ витамина D3	24 здоровые женщины в постменопаузе, расчет размера выборки проводили на основании данных исследования Wang, 2014 [49]. 22 завершили исследование	Образцы крови собирались в 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7 и 8 часов. Образцы мочи собирались в интервалах времени 0–2, 2–4, 4–6, 6–8, 8–10 и 10–24 часа.	Анализ кальция в сыворотке проводили методом колориметрического анализа. Кальций и креатинин мочи анализировались колориметрическим и	Биодоступность кальция в обогащенной постбиотической системе на основе Lactobacillus (Ca-LAB) выше, по сравнению с цитратом кальция. Кальций в обогащенной постбиотической системе на	Дизайн- Рандомизированное, двойное слепое, контролируемое, перекрестное исследование у здоровых женщин в постменопаузе. Стандартизация условий питания. Авторы считают, что параметр AUC t 0-8h считается более подходящим для

Продолжение Таблицы 6

				ферментативным методами.	основе дрожжей (Ca-SC) имел эквивалентную биодоступность с цитратом кальция.	измерений кальция в сыворотке по сравнению с общей AUC, поскольку учитываются различные исходные значения у отдельных лиц [168; 173]. Проводили оценку уровня кальция в моче, нормализованного по креатинину.	
5	2023 [282]	мальтодекстрин PL, или 800 мг кальция в виде карбоната кальция или пермеата кальция (концентрат молочных минералов, содержащий 800 мг кальция, 392 мг фосфора	10 женщин в постменопаузе в возрасте 50-65 лет, которые не имели в анамнезе остеопоротических переломов	Образец крови натощак собирался на исходном уровне, через 60, 120, 240 и 360 минут после приема пищи. Образцы мочи собирались на	Ионизированный кальций сыворотки измеряли с помощью ион-селективного электрода кальция [215]. Уровень iPTH в сыворотке измеряли	Концентрация ионизированного кальция в сыворотке после приема препарата карбоната кальция была выше на 240-й минуте по сравнению с приемом пермеата	Дизайн - двойное слепое рандомизированное контролируемое перекрестное исследование у здоровых женщин в постменопаузе.

Продолжение Таблицы 6

	и 234 мг лактозы).	исходном уровне и через 360 минут	тироксина, фосфата, магния и	хемилюминесцентным иммуноанализом [155]. Содержание витамина D (25-гидроксихоле кальциферол) в сыворотке измерялось с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Сывороточные концентрации натрия, калия, креатинина, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, трийодтиронина),	кальция [межгрупповое различие; 95% ДИ: 0,039 ммоль/л; 95% ДИ: 0,017–0,061; P = 0,00078]. Концентрация кальция в моче в 360-минутной порции мочи была выше после приема карбоната кальция по сравнению с приемом пермеата кальция [95% ДИ: 2,47 ммоль/л; 95% ДИ: 1,90–3,03; P = 0,0042].	
--	--------------------	-----------------------------------	------------------------------	---	--	--

Продолжение Таблицы 6

				щелочной фосфатазы измеряли на анализаторе. Концентрация кальция измерялась с помощью метода уреазного индикатора отражательной фотометрии.		
--	--	--	--	---	--	--

1.4. Систематический обзор по изучению биодоступности препаратов железа и методах определения эндогенного уровня железа

Согласно данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [27] Fe является незаменимой частью гемоглобина и миоглобина, входит в состав цитохромов, каталазы и пероксидазы. Участвует в транспорте электронов, кислорода, обеспечивает протекание окислительно-восстановительных реакций и активацию перекисного окисления. Fe в зависимости от валентности оказывает как антиоксидантное, так и прооксидантное действие. Недостаточное потребление ведет к гипохромной анемии, миоглобиндефицитной атонии скелетных мышц, повышенной утомляемости, миокардиопатии, атрофическому гастриту. На фармацевтическом рынке доступен в виде лекарственных препаратов и в качестве пищевой добавки [38].

В РФ, согласно информации ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [27] физиологическая потребность для взрослых - 10 мг/сутки (для мужчин) и 18 мг/сутки (для женщин). Физиологическая потребность для детей (в зависимости от пола ребенка) - от 4 до 18 мг/сутки, что согласуется с информацией Национального института здравоохранения (NIH).

Биомаркеры статуса железа. Ферритин сыворотки является основным биомаркером запасов Fe в организме и широко используется в клинической практике для диагностики железодефицитных состояний [56, 67, 113, 131, 130, 167, 218, 252, 266, 284, 286]. Референсные значения ферритина варьируют в зависимости от пола и возраста: для взрослых мужчин нормальный диапазон составляет 30–300 нг/мл, для женщин — 15–200 нг/мл [113, 139, 296]. ВОЗ рекомендует значения ферритина ниже 15 мкг/л у взрослых и 12 мкг/л у детей, которые обладают высокой специфичностью для дефицита железа, однако в условиях воспаления этот порог повышается до 70 мкг/л [296]. Для пациентов с хроническими заболеваниями почек или воспалительными заболеваниями кишечника некоторые руководства предлагают использовать пороговое значение

100 мкг/л [296]. Ключевым ограничением ферритина является его свойство острофазового белка, концентрация которого повышается при воспалительных и инфекционных процессах, что может маскировать истинный дефицит Fe [113]. В исследовании Tarancon-Diez L. и соавт., 2019 [284] было установлено, что уровень ферритина ниже 50 нг/мл является индикатором раннего дефицита Fe, значимо коррелируя с соотношением sTfR/гепсидин, уровнем sTfR и гемоглобином. Однако авторы подчеркивают, что пороговое значение 50 нг/мл было определено преимущественно для молодых женщин и может не подходить для мужчин или пациентов с воспалительными заболеваниями [284].

Сывороточное железо отражает количество Fe, связанного с трансферрином в плазме крови, и характеризуется значительной суточной вариабельностью [68, 140, 162, 170, 203]. Референсные значения составляют 75–175 мкг/дл для мужчин и 65–165 мкг/дл для женщин [203]. Изолированное определение сывороточного Fe имеет ограниченную диагностическую ценность из-за влияния множества факторов, включая время суток, прием пищи и индекс массы тела [162].

Трансферрин — основной транспортный белок Fe в крови, его концентрация находится в обратной зависимости от уровня сывороточного Fe [139, 167, 252, 256, 284]. Нормальный диапазон трансферрина составляет 220–400 мг/дл или 200–360 мг/дл по данным разных источников [113, 167, 231, 284].

Общая железо связывающая способность сыворотки (ОЖСС, TIBC), отражающая максимальную способность трансферрина связывать Fe, составляет 300–360 мкг/дл и увеличивается при истощении запасов Fe [113, 139, 167].

Насыщение трансферрина железом (НТЖ, TSAT), рассчитываемое как отношение сывороточного Fe к ОЖСС, является более информативным показателем, чем изолированное определение сывороточного Fe [167, 203, 284]. Референсный диапазон НТЖ составляет 15–50%, при этом значения менее 15–16% указывают на недостаточное снабжение тканей Fe [139, 167, 203, 284]. В контексте хронических воспалительных состояний пороговое значение менее 20% считается индикативным для дефицита Fe.

Растворимые рецепторы трансферрина (sTfR) представляют собой усеченную форму клеточных рецепторов трансферрина, отражающую тканевую потребность в Fe [67, 139, 167, 259]. Ключевым преимуществом sTfR является отсутствие влияния воспалительных процессов на их концентрацию, что делает этот маркер особенно ценным для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний [67, 149, 159, 259, 284]. Референсные значения sTfR варьируют в зависимости от используемого метода, но обычно превышение 5,3 мг/л или 8,3 мг/л указывает на дефицит Fe [167, 203].

Гепсидин — ключевой регуляторный гормон метаболизма Fe, синтезируемый печенью и контролирующий всасывание Fe в кишечнике и его высвобождение из макрофагов [4, 24, 39, 67, 139, 149, 159, 167, 259, 284]. При дефиците Fe продукция гепсидина подавляется, что способствует увеличению всасывания Fe, тогда как при воспалении и избытке Fe его уровень повышается [149]. Исследование Shaveta и соавт. установило референсный диапазон гепсидина 12,14–139,89 нг/мл со средним значением $42,4 \pm 29,13$ нг/мл [203, 259]. Однако авторы отмечают необходимость гармонизации методов определения и проведения более крупных популяционных исследований для установления обобщаемых референсных значений [259]. В исследовании Rusaј и соавт. было показано, что про-гепсидин ≥ 153 нг/мл обеспечивает 100% чувствительность и 100% специфичность для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии [67].

Гемоглобин и эритроцитарные индексы. Гемоглобин остается золотым стандартом для диагностики анемии, хотя его снижение является поздним проявлением дефицита Fe; пороговые значения для диагностики анемии варьируют в зависимости от возраста, пола и физиологического состояния [139, 164, 167, 195, 259, 284]. Средний объем эритроцита (MCV) и среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) используются для морфологической классификации анемии [259]. Эти параметры помогают идентифицировать гипохромную микроцитарную анемию, характерную для дефицита Fe [259].

Протопорфирин цинка (ZPP) образуется, когда цинк замещает Fe в молекуле протопорфирина при недостаточном снабжении Fe [139, 259]. Референсное значение ZPP составляет до 70 мкмоль/моль у взрослых, при этом значения >80 мкмоль/моль гема или >1,24 мкмоль/л эритроцитов указывают на дефицит Fe [203]. ZPP является ранним маркером дефицита Fe, однако считается неспецифичным параметром [259].

Ретикулоцитарный гемоглобин (RET-He или CHr) отражает содержание гемоглобина в недавно образованных эритроцитах и служит ранним индикатором функционального дефицита Fe [139, 167, 203, 284, 286]. Референсный диапазон RET-He составляет 28–35 пг [203]. Этот параметр особенно ценен для оценки эффективности терапии препаратами Fe и мониторинга функционального статуса Fe в режиме реального времени.

Важно отметить, что интерпретация биомаркеров Fe является комплексной задачей, особенно в условиях воспаления, и немногие популяционные исследования измеряют биомаркеры железа помимо гемоглобина [160].

Оценка статуса Fe в организме человека требует комплексного подхода, включающего использование множественных биомаркеров, понимание факторов, влияющих на всасывание Fe, и применение соответствующих лабораторных методов. Ферритин сыворотки остается основным маркером запасов Fe, однако его интерпретация осложняется влиянием воспаления. Растворимые рецепторы трансферрина и индекс sTfR/log ферритин демонстрируют высокую диагностическую ценность для дифференциации железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний. Гепсидин, как центральный регулятор метаболизма Fe, представляет собой перспективный биомаркер, хотя его клиническое применение ограничено необходимостью стандартизации методов определения.

Факторы, влияющие на всасывание Fe. Диетические факторы. Гемовое Fe характеризуется значительно более высокой биодоступностью (15–35%) по сравнению с негемовым Fe (2–20%) и всасывается в 3–4 раза эффективнее путем эндоцитоза [7, 52, 53, 62, 66, 71, 113, 115, 139, 159, 164, 242, 287]. Негемовое Fe,

преимущественно находящееся в трехвалентной форме (Fe^{3+}), требует восстановления до двухвалентной формы (Fe^{2+}) дуоденальным цитохромом b (DcytB) для эффективного всасывания [133, 186].

Аскорбиновая кислота является наиболее эффективным усилителем всасывания негемового Fe [62, 159, 192].

Фитаты являются одними из наиболее мощных ингибиторов всасывания негемового Fe, образуя нерастворимые хелатные комплексы с Fe [62, 159, 192]. Полифенолы, включая танины чая, кофе и некоторых растительных продуктов, также образуют хелатные комплексы с Fe, снижая его биодоступность [159, 192]. Кальций конкурирует с Fe за транспортные механизмы, в частности посредством внутриклеточного поглощения рецептора DMT1 [28, 238]. Ингибирующее действие фитатов и полифенолов может быть нивелировано одновременным приёмом аскорбиновой кислоты [166, 287].

Физиологические факторы. Беременность сопровождается значительным увеличением потребности в Fe; при этом уровень гепсидина снижается, что способствует усилению кишечного всасывания Fe [166, 149, 296]. Воспаление оказывает противоположный эффект: провоспалительные цитокины, прежде всего IL-6, индуцируют экспрессию гепсидина, что приводит к снижению всасывания Fe и его секвестрации в макрофагах — центральному механизму развития анемии хронических заболеваний [149, 163].

Дефицит Fe сам по себе является мощным стимулом для увеличения всасывания: при снижении запасов Fe экспрессия DMT1 возрастает, а продукция гепсидина подавляется [149, 186]. Гипоксия стимулирует всасывание Fe через активацию фактора HIF-2 α , который регулирует транскрипцию DMT1 и других генов метаболизма Fe [62]. Ожирение, ассоциированное с хроническим воспалением низкой степени, приводит к повышению уровня гепсидина и функциональному дефициту Fe [115, 161].

Молекулярные механизмы регуляции. Всасывание Fe в двенадцатиперстной кишке регулируется скоординированной работой нескольких молекулярных компонентов. Дуоденальный цитохром b (DcytB) восстанавливает пищевое Fe^{3+} до

Fe^{2+} на апикальной мембране энтероцитов, обеспечивая субстрат для транспорта [133, 163, 186, 203]. Дивалентный металлтранспортер 1 (DMT1) осуществляет H^+ -сопряжённый захват Fe^{2+} в энтероцит; его экспрессия возрастает при дефиците Fe и гипоксии [39, 66, 149]. Ферропортин — единственный известный экспортёр Fe из клеток — обеспечивает транспорт Fe^{2+} через базолатеральную мембрану энтероцита в кровотоки; он также экспортирует Fe из макрофагов и гепатоцитов [163, 186, 203].

Гепсидин, синтезируемый печенью, является центральным гормональным регулятором системного гомеостаза Fe: связываясь с ферропортином, он вызывает его интернализацию и деградацию, тем самым блокируя экспорт Fe из клеток [33, 66, 149]. Экспрессия гепсидина возрастает при перегрузке Fe и воспалении, и снижается при дефиците Fe, гипоксии и усиленном эритропоэзе [161, 184, 199]. Транскрипционный фактор HIF-2 α интегрирует сигналы гипоксии и дефицита Fe, регулируя экспрессию DMT1, DcytB и ферропортина, обеспечивая адаптивное увеличение всасывания Fe в условиях тканевой гипоксии [116, 133].

Всасывание железа регулируется сложным взаимодействием диетических, физиологических и молекулярных факторов. Гемовое Fe обладает значительно более высокой биодоступностью по сравнению с негемовым Fe, при этом аскорбиновая кислота является наиболее эффективным усилителем всасывания негемового Fe, а фитаты, полифенолы и кальций — основными ингибиторами. Физиологические состояния, такие как беременность, дефицит Fe и гипоксия, стимулируют всасывание Fe, тогда как воспаление и ожирение его подавляют. На молекулярном уровне ключевую роль играют DMT1, DcytB, ферропортин, гепсидин и HIF-2 α , образующие интегрированную систему регуляции гомеостаза Fe. Все перечисленные факторы должны быть учтены при планировании и проведении исследований сравнительной биодоступности препаратов Fe.

Нами была поставлена задача провести систематический обзор клинических исследований по изучению сравнительной биодоступности препаратов Fe и методов определения эндогенного уровня Fe, используемых в сравнительных фармакокинетических исследованиях пероральных препаратов Fe.

Дизайн: Этот обзор был разработан как описательное исследование, основанное на литературе. Исследовательский вопрос был разработан в рамках стратегии поиска, чтобы выяснить целесообразность оценки эндогенного статуса в рамках изучения сравнительной биодоступности препаратов Fe.

Материалы и методы подробно описаны в Главе 2.

Критерии включения: Популяция: взрослые и дети, участвующие в фармакокинетических исследованиях пероральных препаратов железа. Вмешательство: методы определения и измерения эндогенного уровня железа. Сравнение: Сравнение различных аналитических методов измерения железа. Исходы: первичные: точность, воспроизводимость, валидность методов измерения; вторичные: корреляция между методами, клиническая применимость, преаналитические факторы.

Критерии исключения: исследования только на животных или *in vitro*, исследования только внутривенного железа без сравнения с пероральным, исследования без описания аналитических методов, клинические исследования без фармакокинетических данных

Дизайн исследования: рандомизированные клинические исследования, систематические обзоры, метаанализы, методологические исследования, публикации 2020–2025 годов.

Результаты и обсуждение. По запросу в изучаемых базах данных: SciSpace (n = 300 записей), PubMed (n = 26 записей), Google Scholar (n = 20 записей), по ключевым словам, "endogenous iron measurement methods pharmacokinetic studies", "serum iron ferritin transferrin measurement validation analytical methods", "iron absorption isotopic methods ICP-MS hepcidin biomarkers», фильтром – за последние 5 лет, было обнаружено 346 результатов. Поисковому запросу отвечало 7 статей (рисунок 1). Отдельно изучали библиографию тех статей, которые были подобраны. Включенные исследования охватывали различные формы железа: сульфат железа, глюконат железа, фумарат железа, полимальтозный комплекс железа, бисглицинат железа и гемовое железо.

Поиск выявил 346 записей, из которых 320 остались после удаления дубликатов. После скрининга заголовков и аннотаций 24 исследований были отобраны для полнотекстовой оценки. В итоге только 6 исследований соответствовали критериям включения в качественный синтез (см. PRISMA диаграмму).

Каждое исследование рассматривалось отдельно, в виде полнотекстовой статьи, чтобы выявить полноту отчетности, методологическое качество, а также изучался ли эндогенный статус Fe до исследования (рисунок 5). Оценка качества проводилась с помощью установленных инструментов PRISMA2020 [225]. Отдельно изучали библиографию тех статей, которые были подобраны.

Полученные результаты анализа всех статей представлены в Таблице 7 и 8.

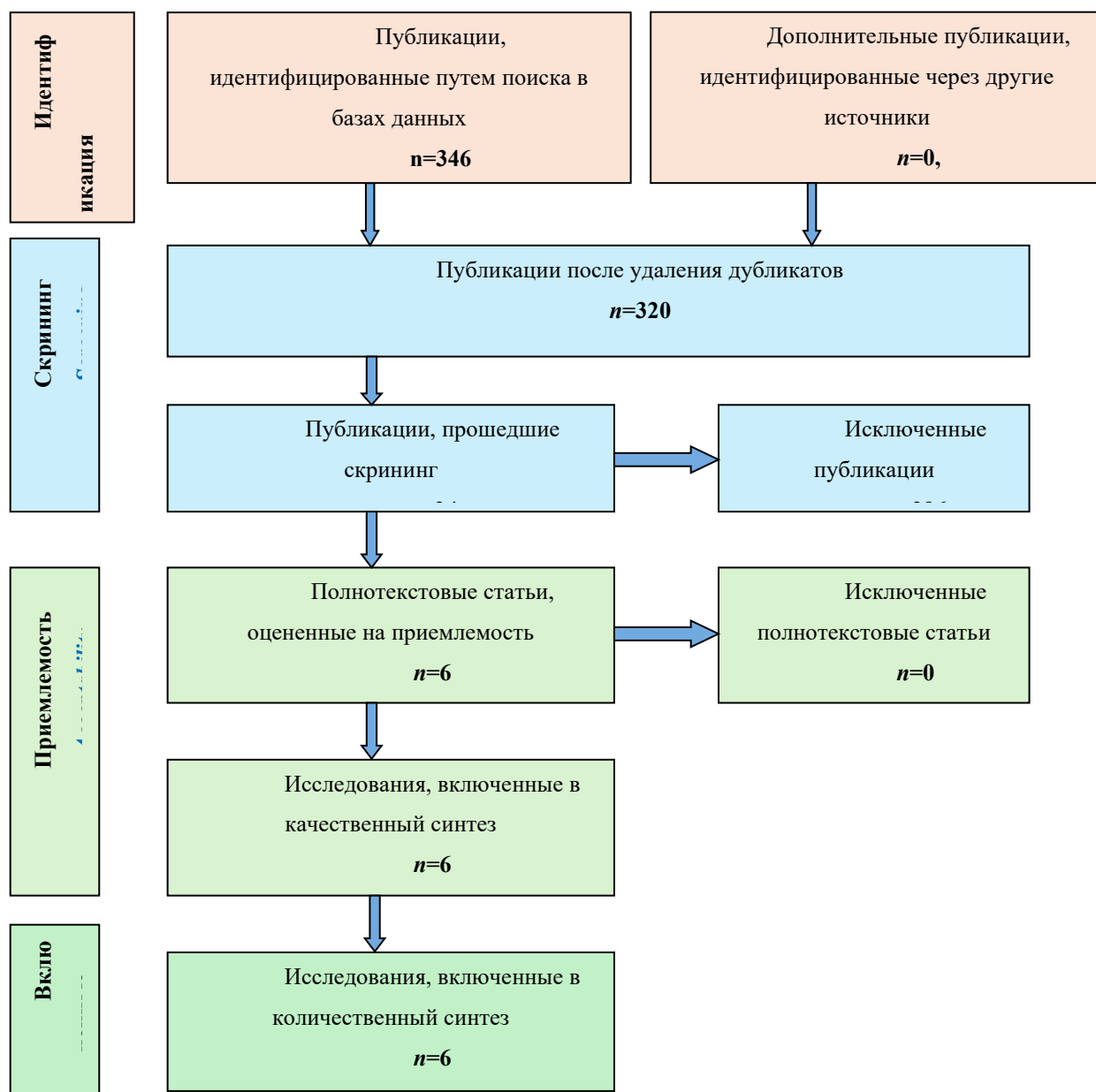


Рисунок 5 - Алгоритм отбора статей для систематического обзора

Данный систематический обзор выявил критический недостаток методологических исследований, посвященных определению эндогенного уровня железа в фармакокинетических исследованиях. Из 346 найденных записей только 6 исследований соответствовали критериям включения, что указывает на значительные пробелы в этой области.

Ключевые находки:

1. Отсутствие стандартизации: существует значительная вариабельность между лабораториями и методами измерения основных биомаркеров железа.

2. Ограниченность традиционных маркеров: классические биомаркеры не позволяют точно разделить эндогенное и экзогенное железо.

3. Перспективность изотопных методов: стабильные изотопы железа с ICP-MS анализом представляют наиболее точный подход.

4. Недостаток валидационных данных: большинство методов не имеют адекватной валидации для использования в фармакокинетических исследованиях

Наши результаты согласуются с предыдущими обзорами, подчеркивающими проблемы стандартизации методов измерения железа [32, 34]. Однако данный обзор впервые систематически оценивает методы в контексте фармакокинетических исследований пероральных препаратов железа.

Результаты подтверждают выводы Piskin E. et al. [159] о необходимости использования изотопных методов для точной оценки абсорбции железа, но расширяют их применимость на более широкий спектр фармакокинетических параметров.

Ограничения обзора: отсутствие предварительной регистрации протокола; ограниченное количество подходящих исследований; гетерогенность методологии включенных исследований; невозможность проведения метаанализа; малые размеры выборок в методологических исследованиях; короткие периоды наблюдения; ограниченная валидация в различных популяциях; отсутствие данных о долгосрочной стабильности методов

Существует критический недостаток стандартизированных, валидированных методов определения эндогенного уровня железа для использования в фармакокинетических исследованиях. Изотопные методы с ICP-MS анализом представляют наиболее перспективный подход, но требуют дальнейшей стандартизации и валидации.

Таблица 7 - Характеристики включенных исследований

Первый автор, год	Дизайн исследования	Размер выборки	Популяция	Методы измерения железа	Основные исходы	Качество
Gallahan, 2024 [52]	Систематический обзор	37 исследований	Дети <2 лет, 1531 человек	Изотопные методы (^{57}Fe , ^{58}Fe)	Абсорбция железа	Высокое
Lemaire, 2024 [131]	Методологическое исследование	420 образцов крови пациентов	Взрослые пациенты с ИБС	ELISA, CLIA, турбидиметрия (ферритин)	Вариабельность методов	Умеренное
Mei, 2024 [218]	Популяционное исследование	1288 беременных	Беременные женщины от 15-49 лет	Иммунохимический анализ ферритина	Референсные интервалы	Умеренное
Silber, 2025 [266]	Сравнительное исследование	116 пациентов	Пациенты с синдромом беспокойных ног	Различные методы оценки ферритина	Вариабельность методов	Умеренное
Manna, 2025 [259]	Клиническое исследование	200 пожилых	Пожилые пациенты	Гепсидин, профиль железа	Диагностическая точность	Низкое
Gan, 2025 [286]	Проспективное когортное	2050 пациента	Пациенты с сердечной недостаточностью	TSAT, сывороточное железо, ферритин	Прогностическое значение	Умеренное

Таблица 8 - Преаналитические факторы, влияющие на измерение железа

Фактор	Сывороточное железо	Ферритин	Трансферрин	Гепсидин	Рекомендации
Время суток	↑↑↑ (30-50% вариация)	↔ (<10% вариация)	↔ (<5% вариация)	↑↑ (20-30% вариация)	Стандартизация времени (8:00-10:00)
Прием пищи	↑↑ (20-40% увеличение)	↔ (<5% изменение)	↔ (<5% изменение)	↑ (15-25% увеличение)	Голодание ≥12 часов
Гемолиз	↑↑↑ (до 10-кратного)	↑ (до 15% увеличение)	↔ (<5% изменение)	↑ (10-20% увеличение)	Контроль гемолиза
Менструальный цикл	↓ (во время менструации)	↓ (фолликулярная фаза)	↔	↓ (во время менструации)	Учет фазы цикла
Воспаление	↓	↑↑↑ (острофазовый белок)	↑	↑↑↑ (регулятор гомеостаза)	Измерение СРБ, IL-6
Хранение 4°C	24 часа	7 дней	5 дней	4 часа	Быстрая обработка
Хранение -80°C	1 год	2 года	2 года	6 месяцев	Долгосрочное хранение
Примечание* : ↑↑↑ - сильное увеличение, ↑↑ - умеренное увеличение, ↑ - слабое увеличение, ↓ - снижение, ↔ - без изменений М - мужчины, Ж - женщины; пороговые значения могут варьировать в зависимости от метода и популяции					

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Структура организации исследования

Настоящее исследование включает биофармацевтическую часть, клиническую и фармакокинетическую части, а также исследование прогностической роли.

Биофармацевтическая часть работы проводилась на базе ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ. Был проведен поиск разрешенных КИ БЭ в базе данных ГРЛС МЗ РФ и базе данных ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ «Документооборот» за период с 2005 года по 2026 год. Проведен ретроспективный анализ одобренных протоколов и отчетов КИ БЭ.

По результатам анализа разрабатывались критерии принятия решения при выборе адаптивного дизайна в исследованиях БЭ. Создана База данных результатов КИ БЭ воспроизведенных ЛП. Была сформирована Экспертная панель по биофармацевтическим препаратам (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») см. Приложение 1.

Проведение **клинической части** научного исследования было одобрено независимым Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России (выписка № 16–24 от 20.06.2024 г). Все КИ имели Разрешение МЗ РФ на проведение исследования. Все участники исследования подписали письменное добровольное информированное согласие.

Клиническая 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) (Таблица 9). Все исследования одобрены МЗ РФ, Советом по этике и локальными этическими комитетами.

В КИ принимали участие здоровые добровольцы, пациенты с ХСН и дефицитом магния, пациенты с железодефицитной анемией и дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний, информация о популяции представлены на рисунке 7.

В клиническую часть исследования включено 12 добровольца и 92 пациента.

Подробнее разделение пациентов на группы представлено на Рисунке 7.

Исследование прогностической роли. Построение линейных регрессионных моделей взаимосвязи фоновой концентрации магния с его концентрацией после приема изучаемых препаратов, а также моделей взаимосвязи показателей сывороточного железа, гепсидина, ферритина и исходных значений AUC_{0–10} с соответствующими значениями AUC_{0–10} после приема препаратов железа в исследованиях биоэквивалентности осуществляли с использованием статистического пакета Jamovi [168].

Таблица 9 – Клинические и биоаналитические базы

Исследование	Клиническая база	Аналитическая лаборатория
Сравнительное Фармакокинетическое исследование кальция по фармакодинамическим конечным точкам	Филиал «Клиническая фармакология» ФГБУН Научный Центр Биомедицинских Технологий НЦ БМТ ФМБА, Москва, Яузская, 11; Лаборатория ГБУЗ «ГКБ имени И.В. Давыдовского» ДЗМ, Москва, Яузская, 11	ООО «ХромситемсЛаб», Москва, ул. Бутлерова, 12
Биоэквивалентность Препаратов магния цитрата	ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Трубецкая, 8, стр.2	ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Лаборатория фармакокинетики отдела разработки лекарственных средств НИИ Фармации, Москва, Трубецкая, 8, стр.2
Сравнительное Фармакокинетическое исследование магния оротата	Филиал «Клиническая фармакология» ФГБУН Научный Центр Биомедицинских Технологий НЦ БМТ ФМБА, Москва, Яузская, 11	Определение концентраций магния в сыворотке крови выполнялось на базе НПЦ «Пробиотек». Определение концентраций магния в эритроцитах проводилось в Институте геохимии и аналитической химии им. В. И. Вернадского (Центральная лаборатория анализа вещества).
Фармакокинетическое исследование сульфата железа	ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Трубецкая, 8, стр.2 ГБУЗ «ГП № 115 ДЗМ», Москва, Твардовского, 10, стр.5	ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Трубецкая, 8, стр.2

Общая схема организации исследования представлена на Рисунке 6.

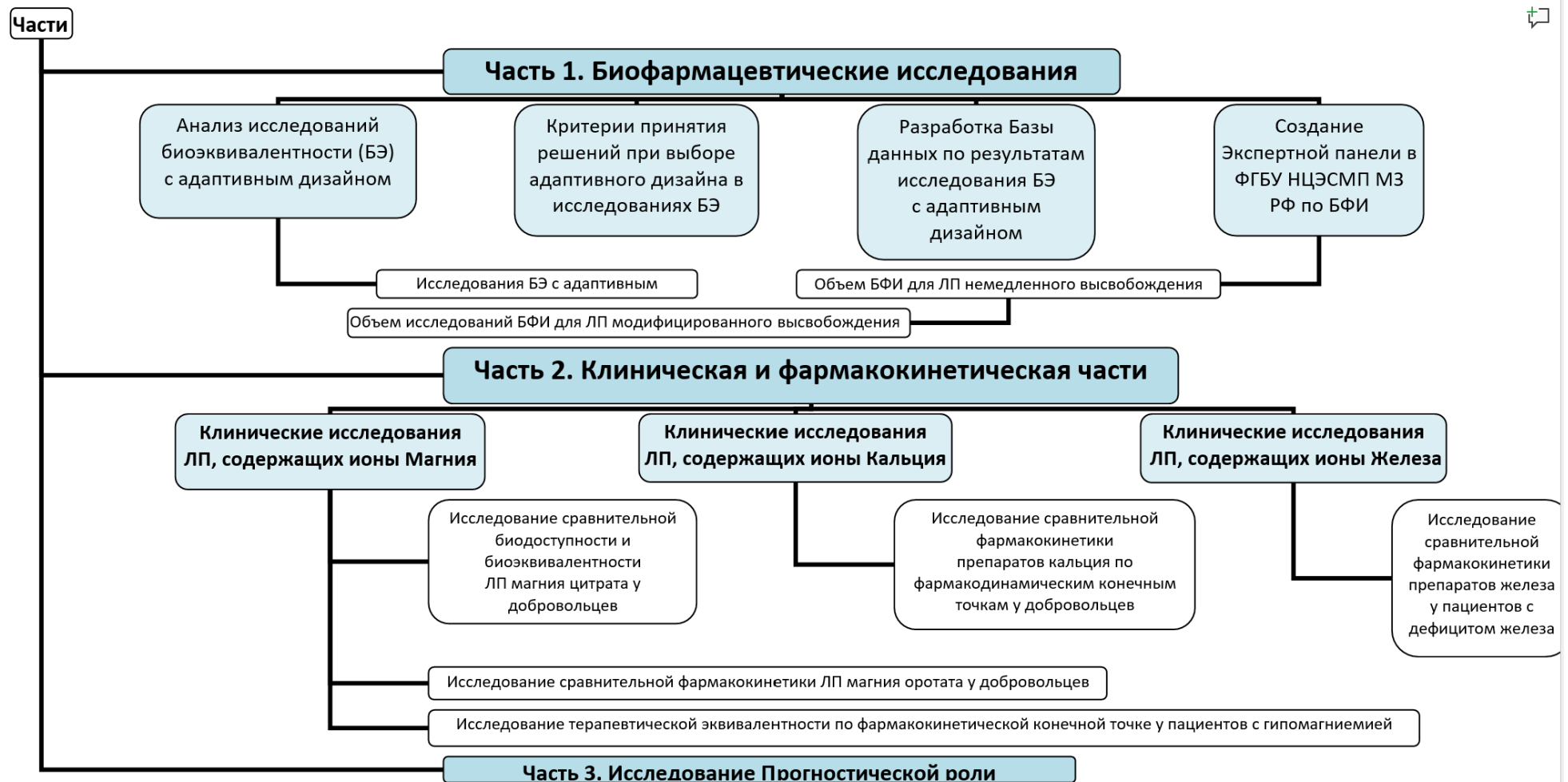


Рисунок 6 – Схема организации исследования

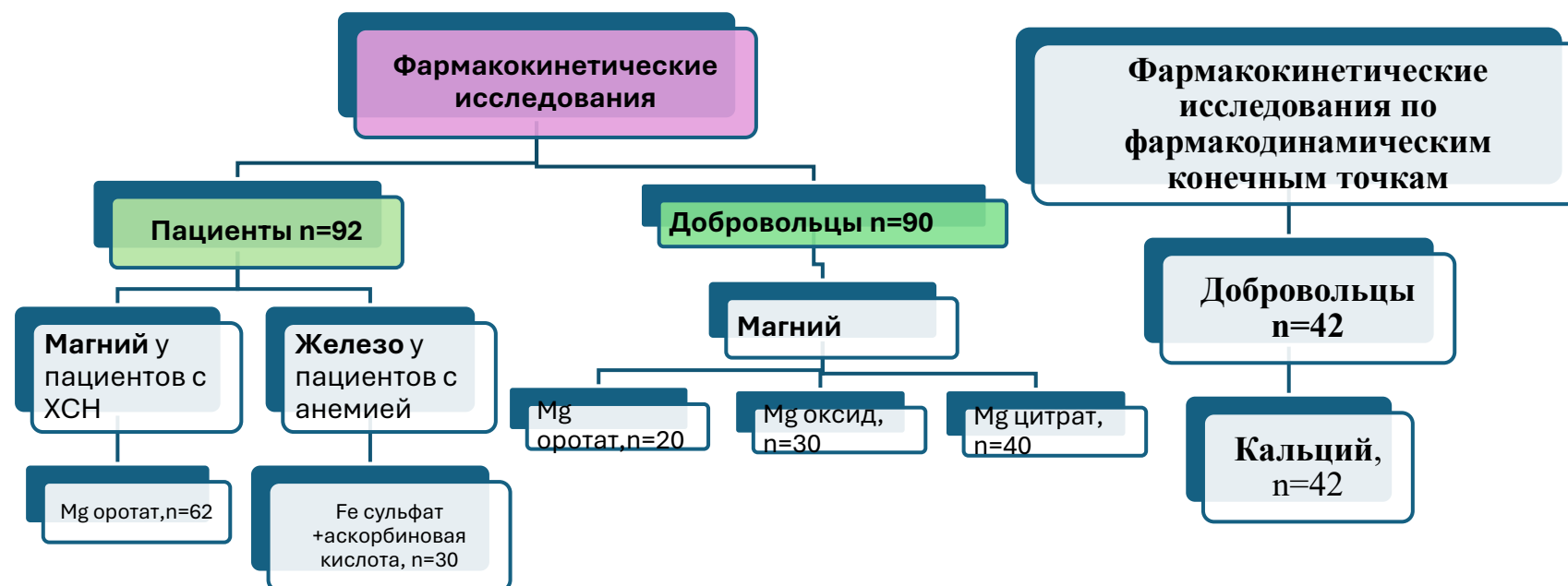


Рисунок 7 – Схема клинической части исследования

2.2. Регламентирующие нормативные документы

Для анализа протоколов и исследований фармакокинетики ЛП, аналогов эндогенных соединений, использовались подходы, регламентируемые соответствующими нормативными руководствами РФ, государств - членов ЕАЭС, FDA и ЕМА:

1. Руководство по экспертизе лекарственных средств / Под. ред. проф. А.Н. Миронова. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. 328 с. [26]
2. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, Утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85, Москва, (2016) [31].
3. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, Утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79, Москва, (2016) [29].
4. European Medicines Agency [EMA] Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). London: European Medicines Agency, 2010:27.
5. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA. New Hampshire: United States Food and Drug Administration, 2013:20.
6. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation (draft guidance). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2018.

7. EMA/CHMP/ICH/953493/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use ICH M13A Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms, 2024.

8. EMA/CHMP/ICH/85092/2025 Committee for Human Medicinal Products ICH M13B Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms - additional strengths biowaiver, 2025.

9. International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. ich harmonised guideline. adaptive designs for clinical trials e20, 2025.

Все КИ проводились в строгом соответствии с протоколами, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (в обновленной редакции от 2024 г), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), требованиями Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, и регламентировалось действующим законодательством РФ и соответствующими нормативными актами. Процедура получения Информированного согласия проводилась применительно к каждому добровольцу до проведения любых процедур, связанных с исследованием.

2.3. Анализ исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном

1. В работе был использован информационно-аналитический метод для оценки имеющихся требований к проведению КИ БЭ с использованием адаптивного дизайна по данным FDA, ЕМА, ВОЗ, Министерства здравоохранения Канады, ЕАЭС. Поиск выполнялся по запросам на официальных сайтах вышеуказанных регуляторных органов. Критерии поиска: «адаптивный дизайн», «последовательный дизайн», «двух-этапный дизайн», «биоэквивалентность».

2. Для оценки ряда КИ БЭ был проведен поиск разрешенных КИ в базе данных ГРЛС МЗ РФ и базе данных ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ «Документооборот» по следующим ключевым словам: «адаптивный дизайн»; «двухэтапный дизайн»; «биоэквивалентность» за период с 2015 года по 2026 год. Проведен ретроспективный анализ одобренных протоколов и отчетов КИ БЭ на предмет оценки обоснованности выбора адаптивного дизайна и выявления наличия литературных данных о значениях CV_{intra} фармакокинетических параметров. Дополнительно проводился поиск литературных данных в открытых источниках о данных CV_{intra} .

3. Из выбранных одобренных протоколов отдельно анализировали протоколы КИ БЭ с адаптивным дизайном для ЛП - аналогов эндогенных соединений.

2.4. Разработка критериев принятия решения при выборе адаптивного дизайна, создание базы данных

На основании результатов анализа протоколов и отчетов КИ БЭ, проведенных с адаптивным дизайном, разрабатывались критерии принятия решения для обоснованного выбора адаптивного дизайна в КИ БЭ.

На основании полученных результатов аналитического изучения протоколов и отчетов исследований БЭ, проведенных с адаптивным дизайном различных МНН и лекарственных форм, создана База данных для систематизации данных о внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}), размерах выборки, статистических подходах, значениях фармакокинетических показателей, а также о рассчитанных 90% или 94,12 % ДИ (см. Приложение 1).

2.5. Создание Экспертной панели по биофармацевтическим препаратам

В связи с отсутствием регламентирующих норм и требований по различным аспектам научной разработки, проведения доклинических и КИ, в ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ была сформирована Экспертная панель по биофармацевтическим исследованиям (см. Приложение А).

Целью деятельности Экспертной панели стало формирование консолидированного мнения с участием внешних экспертов по сложным вопросам научного и регуляторного характера, разработка стратегических подходов, обеспечивающих эффективность, безопасность и качество ЛС. В частности, разработка рекомендаций, направленных на оптимизацию разработки ЛП; определение адаптивных дизайнов исследований ЛС.

2.6. Дизайн клинических исследований и характеристика подгрупп

2.6.1. Клинические исследования с участием добровольцев

Расчет требуемого количества субъектов исследования был проведен на этапе разработки протоколов применительно к уровню значимости $\alpha=5\%$, диапазону эквивалентности 80–125%, мощности теста 80%.

Все добровольцы, были рандомизированны в группы приема исследуемых препаратов, после подтверждения соответствия критериям включения/невключения. Рандомизационный номер добровольцам присваивался с помощью генератора случайных чисел (Statistica SPSS).

На этапе скрининга у всех добровольцев, которые принимали участие во всех частях КИ, был проведен тщательный сбор медицинского анамнеза, включая

перенесенные заболевания, хирургические операции, проводимые ранее обследования. Проведено определение основных *физиологических показателей* (рост и вес), основных жизненно важных функций организма: температуры тела в подмышечной впадине, САД, ДАД, ЧСС, пульса, ЧД. Так же всем добровольцам проведено *физикальное обследование*: оценка общего состояния, состояния кожных покровов, костно-мышечного аппарата, исследование лимфатических узлов, щитовидной железы, верхних дыхательных путей, перкуссия и аускультация легких, сердца, пальпация органов брюшной полости, исследование области почек, оценка психоневрологического статуса.

Проведены *лабораторно-инструментальные методы* обследования. Клинические, лабораторные и инструментальные исследования включали анализы крови и мочи, перечень показателей которых представлен в Таблице 10, тест на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе, ЭКГ в 12 отведениях, регистрацию основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, температуры тела).

Таблица 10 - Программа лабораторного скрининга добровольцев перед включением в исследование

Лабораторные анализы крови	Клинический анализ крови:	Биохимический анализ крови:	Серологический анализ:
	- гемоглобин; - эритроциты; - лейкоциты; - лейкоцитарная формула (п/я и с/я нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, базофилы, эозинофилы); - тромбоциты; - СОЭ.	- щелочная фосфатаза; - АСТ; - АЛТ; - глюкоза; - креатинин; - общий билирубин; - общий белок; - общий холестерин.	- ВИЧ (форма - 50) - гепатит В (HBsAg) - гепатит С (anti-HCV) - сифилис (RW)

Продолжение Таблицы 10

Лабораторные анализы мочи	<u>Общий анализ мочи:</u>	<u>Тест на содержание наркотических и психоактивных лекарственных веществ в моче:</u>	<u>Тест на беременность (для женщин)</u>
	- цвет;		
	- прозрачность;		
	- pH;		
	- удельный вес;		
	- белок;	- морфин	
	- глюкоза;	- марихуана	
	- лейкоциты;	- амфетамин	
	- эритроциты;	- барбитураты	
	- соли.	- бензодиазепин.	

Критериями включения в исследования для добровольцев являлись:

- Добровольно и собственноручно подписанная здоровым добровольцем форма Информированного согласия на участие в исследовании до проведения любой из процедур исследования;
- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет (включительно);
- Верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования (отсутствие соматической патологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек, сердечно-сосудистой системы (ССС), инфекционных, гематологических и онкологических заболеваний (в том числе если предварительно проведённые стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия каких-либо заболеваний)).
- Уровень АД: САД от 100 до 130 мм рт. ст., ДАД от 60 до 89 мм рт. ст. (включительно), ЧСС от 60 до 90 уд. в мин (включительно).
- ИМТ - $18,5 \leq \text{ИМТ} \leq 30,0$ кг/м², при этом для мужчин масса тела должна быть ≥ 55 кг, а для женщин ≥ 45 кг.
- Добровольцы должны адекватно себя вести, должна наблюдаться связная речь.

- Согласие соблюдать режим контрацепции в соответствии с процедурами исследования.
- Способность соблюдать режим дня и режим питания, предусмотренные протоколом исследования, пройти все запланированные процедуры и находиться в Исследовательском центре в течение всех периодов исследования.

2.6.2. Клинические исследования с участием пациентов

На этапе скрининга у всех пациентов, которые принимали участие в КИ, был проведен тщательный сбор медицинского анамнеза, включая перенесенные заболевания, хирургические операции, проводимые ранее обследования. Проведено определение основных *физиологических показателей* (рост и вес), основных жизненно важных функций организма: температуры тела в подмышечной впадине, САД, ДАД, ЧСС, пульса, ЧД. Так же всем пациентам проведено *физикальное обследование*: оценка общего состояния, состояния кожных покровов, костно-мышечного аппарата, исследование лимфатических узлов, щитовидной железы, верхних дыхательных путей, перкуссия и аускультация легких, сердца, пальпация органов брюшной полости, исследование области почек, оценка психоневрологического статуса.

2.6.2.1. Клинические исследования с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью и подтвержденным дефицитом магния

Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие ХСН I–III ФК по классификации NYHA, осложнившей течение ИБС с подтвержденной

гипомагниемией (уровень магния в эритроцитах - $1,24 \pm 0,23$ ммоль/л, при нижней границе нормы 1,65 ммоль/л).

Всем пациентам были проведены следующие *лабораторные исследования*: общий анализ крови (оценка уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гематокрита); биохимический анализ крови (натрий, калий, креатинин, СКФ, общий белок, глюкоза); оценка липидного поражения (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП); определение уровня натрийуретических пептидов (BNP или NT-proBNP) — основной биомаркер ХСН; определение содержания магния в сыворотке крови и оценка внутриклеточного содержания магния (в эритроцитах).

Всем пациентам так же были проведены *инструментальные исследования*: ЭКГ, Эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ (при нарушениях ритма), при необходимости — нагрузочные тесты (велоэргометрия, тредмил-тест), коронарная ангиография или компьютерная томография сердца для оценки коронарного кровотока.

2.6.2.2. Клинические исследования с участием пациентов с железодефицитной анемией и с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний

Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие дефицита железа.

Пациентам с железодефицитной анемией (ЖДА) и анемией хронических заболеваний (АХЗ) был проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований. *Лабораторные исследования*: общий анализ крови (оценка гемоглобина, эритроцитов, цветовых показателей, ретикулоцитов, индексов эритроцитов (MCV, MCH, RDW); биохимический анализ крови (углубленное

исследование показателей обмена железа: уровень сывороточного железа, ферритина, трансферрина, гепсидина, насыщение трансферрина железом, ОЖСС); СРБ, СОЭ; анализ кала на скрытую кровь.

Инструментальные исследования: гастроскопия, колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография, КТ или МРТ.

При интерпретации уровня ферритина пользовались руководством ВОЗ [290]: использование концентраций ферритина для определения статуса железа в организме у отдельных лиц и в популяциях.

Для дифференциальной диагностики использовали следующие положения: при ЖДА: низкий уровень ферритина, низкое насыщение трансферрина, низкое ОЖСС, при АХЗ: нормальный или повышенный уровень ферритина, низкое насыщение трансферрина, нормальное или повышенное ОЖСС. Все исследования интерпретировались в комплексе с клинической картиной и анамнезом пациента.

2.7. Исследуемые препараты-аналоги эндогенных соединений

Информация представлена в Таблице 11. На упаковке исследуемых препаратов и препаратов сравнения была напечатана информация в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ [42], указано «Для клинических исследований». Непосредственно перед выдачей препаратов добровольцам, дозу для каждого добровольца помещали в индивидуальный пластиковый контейнер, маркированный этикеткой с указанием индивидуального номера добровольца и номера периода исследования.

Таблица 11 - Изучаемые ЛП, аналоги эндогенных соединений: препараты кальция, магния оротата, магния цитрата, железа [243]

	Исследование фармакокинетики кальция по фармакодинамическим конечным точкам		Исследование сравнительной фармакокинетики магния оротата в сыворотке крови и эритроцитах		Исследование биоэквивалентности магния цитрата		Исследование фармакокинетики и сульфата железа
	Исследуемый препарат	Референтный препарат	Исследуемый препарат	Референтный препарат	Исследуемый препарат	Референтный препарат	Исследуемый препарат
Торговое Наименование, лекарственная форма, производитель	Натемилле, таблетки, диспергируемы е в полости рта, Италфармако С.п.А., Италия.	Кальций-Д3 Никомед Форте, таблетки жевательные, Никомед Фарма АС, Норвегия.	Орокамаг, капсулы ООО «Пик- Фарма» Выпускается под другим торговым наименованием – Магнемакс	Магнерот, таблетки Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия	Магнелис В6 форте, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ОАО «Фармстандарт- Томскхимфарм» Россия	Магне В6® форте, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, Санофи- Авентис Франс, Франция	Сорбифер Дурулес, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЗАО "Фармацевтический завод ЭГИС", Венгрия
Фармакотера- певтическая группа, код АТХ	Кальциево-фосфорного обмена регулятор, код АТХ – А12АХ - Препараты кальция в комбинации с витамином D и/или другими средствами		Магния препарат, код АТХ – А12СС09 - Магния оротат		Магния препарат, код АТХ – А11JB - Витамины в комбинации с минеральными веществами		Железа препарат+витамин код АТХ – В03АА07 - Железа сульфат

Продолжение Таблицы 11

Состав. Одна таблетка содержит:	<i>Активные вещества:</i> кальция карбонат -1500 мг (эквивалентно 600 мг кальция); колекальциферо л (Витамин Д3) -1000 МЕ (эквивалентно 0,025 мг). <i>Вспомогательн ые вещества:</i> мальтодекстрин 166 мг; аспартам 8,67 мг; гипролоза 106,07 мг; лактозы моногидрат 57,65 мг; лимонная кислота безводная 208,11 мг;	<i>Активные компоненты:</i> кальция карбонат -1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию - 500 мг); колекальцифер ол (Витамин Д3) – 10,0 мкг (400 МЕ) в виде концентрата колекальцифер ола 4,0 мг. <i>Вспомогатель ные вещества:</i> сорбитол – 390 мг; изомальт 49,9; повидон	<i>Активные вещества:</i> калия оротат -125 мг, магния оротата дигидрат – 125 мг <i>Вспомогательные вещества:</i> кремния диоксид коллоидный 1,5 мг, целлюлоза микrokристалличе ская 38,6 мг; магния стеарат 0,9 мг; гипролоза 9,0 мг; твердые желатиновые капсулы № 0 (состав капсул: желатин, титанан диоксид)	<i>Активные компоненты:</i> магния оротата дигидрат – 500 мг <i>Вспомогательн ые вещества:</i> кремния диоксид коллоидный; кроскармеллоз а натрия; целлюлоза микrokристалл ическая; крахмал кукурузный; повидон К-30; лактозы моногидрат, натрия цикламат, тальк, магния стеарат.	<i>Активные компоненты:</i> магния цитрат – 618, 43 мг, что соответствует 100 мг магния, пиридоксина гидрохлорида – 10 мг <i>Вспомогатель ные вещества:</i> Лудипресс (лактозы моногидрат, повидон К-30 (коллидон 30), кросповидон (коллидон CL), макрогол-	<i>Активные компоненты:</i> магния цитрат – 618, 43 мг, что соответствует 100 мг магния, пиридоксина гидрохлорида – 10 мг <i>Вспомогатель ные вещества:</i> Лактоза, макрогол- 6000, магния стеарат. Оболочка – гипромеллоза 6 мПа.с, макрогол – 6000, титана диоксид	<i>Активные компоненты:</i> железа сульфат в количестве, эквивалентном - 100 мг Fe ²⁺ аскорбиновая кислота – 60 мг <i>Вспомогательные вещества:</i> магния стеарат; повидон К-25; полиэтен порошок; карбомер 934Р Пленочная оболочка: гипромеллоза; макрогол 6000; титана диоксид; железа оксид желтый; парафин твердый
--	---	--	---	--	--	--	--

Продолжение Таблицы 11

	ароматизатор апельсиновый 4,20 мг; стеариновая кислота 42,03 мг; альфа-токоферол 0,02 мг; соевых бобов масло частично гидрогенизированное 0,75 мг; желатин 3,80 мг; сахароза 3,80 мг; крахмал кукурузный 1,605 мг.	36,4; магния стеарат 6,00 мг; аспартам 1,00 мг; лимонное масло 0,78 мг; моно- и диглицериды жирных кислот 0,0006 мг.			6000, магния стеарат. Оболочка - VIVACOAT® PM-1P-000 [гипромеллоза 6сПз, титана диоксид, гипролоза, тальк, макрогол – 3350]	(E171), тальк.	
Описание	Круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета.	Круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета с запахом апельсина.	Капсулы белого или слегка желтоватого цвета № 0. Содержимое капсулы - порошок белого цвета.	Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фасками на обеих сторонах и риской на одной стороне.	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые. На срезе белого или почти белого цвета.	Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На изломе видны два слоя: оболочка белая и таблеточная масса белая	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-серо-желтого цвета, с гравировкой «Z» на одной стороне, на изломе ядро серого цвета, с характерным запахом.

2.8. Конечные точки клинических исследований

2.8.1. Конечные точки в исследованиях биоэквивалентности магния цитрата

Первичные фармакокинетические конечные точки (ПКТ): $C_{\max}$ — магния в цельной крови добровольца; $t_{\max}$; $AUC_{(0-12)}$ — магния в цельной крови в интервале времени от 0 до 12 часов; *Вторичные фармакокинетические конечные точки (BKT):* $AUC_{(0-\infty)}$; $t_{1/2}$; MRT; K_{el} .

2.8.2. Конечные точки в клинических исследованиях сравнительной фармакокинетики магния оротата

ПКТ: $C_{\max}$ магния в сыворотке крови добровольца; $t_{\max}$ магния в сыворотке крови добровольца; $AUC_{(0-10)}$ магния сыворотки в интервале времени от 0 до 10 часов. *BKT:* $AUC_{(0-\infty)}$; $t_{1/2}$; MRT; K_{el} .

2.8.3. Конечные точки в клинических исследованиях с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом магния

ПКТ: В качестве ПКТ использована переменная: "частота достижения физиологического уровня содержания магния» в эритроцитах крови (1,65 -2,65 ммоль/л) по результатам лечения пациентов с исходной гипомagneмией к Визиту 5 (8 недель терапии). Физиологический уровень магния в эритроцитах является более точным индикатором общего магниевго статуса в организме по сравнению

с уровнем магния в плазме или сыворотке, так как большинство магния находится внутриклеточно. Нормальный диапазон магния в эритроцитах составляет 1,65–2,65 ммоль/л [114].

2.8.4. Конечные точки в клинических исследованиях сравнительной фармакокинетики препаратов кальция

ПКТ - фармакодинамические: 1) параметры кальциевого гомеостаза – это параметры выведения кальция (экскреция кальция с мочой в течение 8 ч, среднее содержания кальция в моче, кальциево-креатининовый коэффициент); 2) концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) через два часа после приема препаратов. Выбор паратгормона обусловлен тем, что ПТГ — один из главных гормонов, регулирующих фосфатно-кальциевый гомеостаз [170, 171]. Снижение концентрации ПТГ после приема препарата кальция является проявлением биологически значимого эффекта и широко используется в качестве критерия эффективности ЛС, содержащих кальций [171]

ВКТ- фармакокинетические: $AUC_{(0-8)}$ – общего кальция сыворотки в интервале времени от 0 до 8 часов; C_{max} – общего кальция сыворотки [209, 215].

2.8.5. Конечные точки в клинических исследованиях с участием пациентов с дефицитом железа

ПКТ- фармакокинетические: AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$; *ВКТ* - фармакодинамические: индикаторы утилизации железа: изменение сывороточного ферритина, насыщение трансферрина железом, гепсидин, гемоглобин.

2.9. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки

Нулевая (H_0) и Альтернативная (H_A) гипотезы формировались для каждого исследования отдельно, на основе исследовательской гипотезы был выбран соответствующий дизайн исследования и произведен расчет размера выборки.

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%).

2.9.1. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки для клинических исследований биоэквивалентности магния цитрата

Нулевая гипотеза (H_0) состояла в том, что исследуемый препарат магния цитрата не является биоэквивалентным референтному препарату, то есть фармакокинетические параметры (C_{max} , AUC и T_{max}) исследуемого препарата не попадают в заранее установленные допустимые пределы БЭ (80–125% от параметров референтного препарата).

Альтернативная гипотеза (H_A): исследуемый препарат магния цитрата является биоэквивалентным референтному препарату, то есть его фармакокинетические параметры (C_{max} , AUC и T_{max}) находятся в пределах 80–125% от параметров референтного препарата, что подтверждает сопоставимую биодоступность и эффективность препаратов [31].

Таким образом, дизайн исследования представлял собой рандомизированное, перекрестное, двухпериодное исследование биоэквивалентности изучаемых препаратов магния.

Априорные значения вариации основных фармакокинетических показателей сравнения (AUC и C_{max}), необходимые для расчета числа добровольцев, оценивали по результатам сходных исследований [86 100, 101, 178, 179], литературным данным [134, 150, 211], результатам пилотного исследования [98] и по опыту исследований в сравнительном аспекте [105, 106]. Учитывая, что определяемые соединения содержатся в образцах как эндогенные, в исследование необходимо было включить 40 добровольцев.

2.9.2. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки для клинических исследований сравнительной фармакокинетики магния оротата

Нулевая гипотеза (H_0) 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). $H_0: C-T > d$

Альтернативная гипотеза (H_A): 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 (С). $H_A: C-T \leq d$

Данное исследование было запланировано как открытое рандомизированное сравнительное исследование для подтверждения терапевтической эквивалентности изучаемых препаратов с тестированием гипотезы не меньшей эффективности (non-inferiority) в параллельных группах с участием пациентов с гипомagneмией.

Расчет необходимой численности. Для обоснования необходимой численности использованы данные статьи [2]. Согласно результатам этой работы эффективность препарата сравнения по ПКТ (частота достижения физиологического уровня содержания магния в сыворотке крови (0,75–0,95 ммоль/л) в группе пациентов с ХСН и гипомagneмией составила 80%, в группе плацебо — 8,33%; разница в эффективности составляет 71,67% (95% ДИ 49,35%; 82;58%). Таким образом, превосходство над плацебо составляет 49,35% с учетом необходимой консервативности, с учетом того, что для препаратов, характеризующихся высокой эффективностью в отношении конечных точек дихотомического типа требуется доказательство не меньшей эффективности в более узких пределах: для предполагаемой в исследовании частоты успеха около 80% рекомендованная граница не меньшей эффективности (d) может составлять 20% [95].

Таким образом, полагая использование одностороннего уровня значимости 5%, мощность 80%, границу не меньшей эффективности 20% и эффективность обоих препаратов 80%, получаем, что для доказательства не меньшей эффективности необходимо включение в исследование не менее 100 пациентов (по 50 человек в группу). С учетом возможного выбывания 10% в исследование будет включено 110 пациентов (по 55 человек в группу).

2.9.3. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки для клинических исследований сравнительной фармакокинетики препаратов кальция по фармакодинамическим конечным точкам

Нулевая гипотеза (H_0) состояла в том, что биодоступность кальция из изучаемого препарата (по оценке AUC_{0-8} для концентрации кальция в плазме)

ниже таковой для референтного препарата $\leq -0,45$ ммоль/л. НО: $\text{Diff} \leq -\text{NIM} (-0,45 \text{ ммоль/л})$.

Альтернативная гипотеза (H_A): состояла в том, что односторонний 90% ДИ среднего значения AUC0-8 для изменения концентрации кальция в плазме для исследуемого препарата не будет находиться ниже среднего значения AUC0-8 для изменения концентрации кальция в плазме для референтного препарата за вычетом принятой границы не меньшей эффективности (биодоступности) (non-inferiority), равной $-0,45 \text{ ммоль/л*ч}$. H_A : $\text{Diff} > -\text{NIM} (-0,45)$.

Для расчета объема выборки добровольцев, необходимого для подтверждения выдвинутой статистической гипотезы была использована работа Kressel G. 2010 [175]. В исследовании Kressel G. 2010 не удалось обнаружить различие между показателем биодоступности четырех солей кальция (на 20 добровольцах). Максимальное различие для AUC0-8 было обнаружено между глюконатом кальция и карбонатом кальция, равное $0,43 \text{ ммоль/л*ч}$. При стандартном отклонении (SD) усреднено равном $1,57 \text{ ммоль/л*ч}$.

В качестве исходного значения стандартного отклонения разницы между значениями двух этапов исследования была условно взята величина $1,5 \text{ ммоль/л*ч}$, характеризующая межиндивидуальную вариабельность. Величина внутрииндивидуальной вариабельности, которая обычно используется для расчета необходимой численности участников, отсутствовала в опубликованных результатах исследования Kressel G. 2010. Было принято допущение о возможности использовать 50% величину межиндивидуальной вариации ($1,57$), которая обычно существенно больше величины внутрииндивидуальной вариации.

Расчет велся по процедуре «Non-Inferiority Power Analysis of Differences in a 2x2 Cross-Over Design» в программе PASS12, используемой для расчета проведения фармакокинетических исследований [96, 97] (Таблица 12).

Необходимое число добровольцев для этой цели - 42, учитывая возможность выбывания добровольцев, был запланирован набор 8 дублеров.

Таблица 12 - Non-Inferiority Power Analysis of Differences in a 2x2 Cross-Over Design
 Numeric Results for Non-Inferiority T-Test ($H_0: \text{Diff} \leq -\text{NIM}$; $H_1: \text{Diff} > -\text{NIM}$)

		Non-Inferiority	Actual	Significance		Standard
		Margin	Difference	Level		Deviation
Power	N	(-NIM)	(D)	(Alpha)	Beta	(Sw)
0,81296	42	-0,450	0,000	0,05000	0,18704	0,800

Данное исследование было запланировано как открытое рандомизированное исследование сравнительной фармакокинетики (с тестированием гипотезы не меньшей эффективности (биодоступности) по фармакодинамическим конечным точкам в перекрестных группах с участием здоровых добровольцев. Не меньшая эффективность (биодоступность) считалась подтвержденной в том случае, если разность значений AUC₀₋₈ для изучаемых препаратов не превысит границу не меньшей эффективности (биодоступности) в - 0,45 мМоль/л*ч [175].

2.9.4. Исследовательская гипотеза и расчет размера выборки для клинических исследований сравнительной фармакокинетики препаратов железа

Нулевая гипотеза (H_0) состояла в том, что отношение геометрических средних фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} и C_{max}) тестового препарата железа к референтному находится в пределах 80–125%, что подтверждает биоэквивалентность у пациентов с железодефицитной анемией.

Альтернативная гипотеза (H_A) (исследовательская) статистическая гипотеза заключалась в том, что отношение геометрических средних выходит за пределы 80–125%, препараты не биоэквивалентны.

Данное исследование было запланировано как открытое сравнительное исследование фармакокинетики препарата железа у пациенток с

железодефицитной анемией и с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний.

2.10. Методология проведения исследований фармакокинетики лекарственных препаратов-аналогов эндогенных соединений

2.10.1. Стандартизация диеты

Согласно требованиям FDA [81] при исследовании фармакокинетики и БЭ ЛП, аналогов эндогенных соединений, необходим строгий контроль содержания соединений в пище до начала исследования и на всем его протяжении. Таким образом, во всех исследованиях фармакокинетики ЛП, аналогов эндогенных соединений кальция и магния проводилась строгая стандартизация диеты.

Магний поступает в организм с пищей, так добровольцы соблюдали диету, принимали пищу со сниженным содержанием магния и пиридоксина (масло сливочное, редька, молоко коровье, свекла, яблоки, сыр плавленый, брынза, помидоры, манная, перловая крупа и т. д.), а накануне дня приема ЛП добровольцы не принимали пищу после 18 ч вечера, только 500 мл минеральной воды со сниженным содержанием магния.

Кальций поступает в организм с пищей, то, за 2 дня до приема изучаемых препаратов кальция добровольцы соблюдали диету со сниженным содержанием кальция (исключался творог, сыр, орехи, сметана, сливки, фасоль, каши на молоке). Накануне дня приема ЛП кальция добровольцы не принимали пищи после 18 часов вечера, только 500 мл минеральной воды со сниженным содержанием кальция (до 11,5 мг Са/л), в интервале между 19.00–20.00 и 300 мл в 21.00–22.00 часами. С целью снижения разброса по уровню витамина D3, за 8 дней до приема препарата

добровольцы ежедневно принимали по 12,5 мкг (500 МЕ) колекальциферола – капли Аквадетрим (Medana Pharma Terpol Group, Польша).

Железо. В течение двух дней исследования все больные не употребляли чай, кофе, шоколад и получали стандартизованную диету, содержащую 4,8 мг железа.

2.10.2. Обоснование схемы отбора проб крови

Временные точки для отбора проб выбирались на основе средних значений T_{max} и $T_{1/2}$. Количество образцов крови, а также интервал времени между первым и последним отбором проб, обеспечили возможность построения фармакокинетической кривой «концентрация – время», при которой значение AUC_{0-t} перекрывает не менее 80% $AUC_{0-\infty}$. Для этого точки отбора проб выбраны таким образом, что они обеспечили не менее 3 точек контроля на этапе абсорбции препарата и 5 точек для описания процесса элиминации действующих веществ.

Для эндогенных соединений схема отбора образцов должна позволить описать их фоновое содержание для каждого субъекта в каждом периоде. Такое определение возможно путем отбора нескольких образцов до приема ЛП. С учетом того, что изучаемые ЛП относятся к аналогам эндогенных соединений, проводились дополнительные заборы крови для оценки эндогенного статуса. Для определения эндогенного уровня кальция и магния (при изучении магния оротата) – в точке 0 (до приема препаратов); для определения эндогенного уровня магния (при изучении магния цитрата) и пиридоксина - во всех точках фармакокинетической кривой – 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8 и 12 ч.

2.10.2.1. Отбор образцов в исследованиях биоэквивалентности магния цитрата

В первые сутки добровольцам устанавливали катетеры и без приема препарата отбирали пробы крови для определения эндогенного фона в следующих точках: 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8 и 12 ч. На следующий день у добровольцев натощак производили забор крови в точке контроля 0 (до приема препарата), а затем добровольцы принимали 2 таблетки одного из препаратов цитрата магния, запивая 200 мл негазированной деминерализованной воды. В дальнейшем отбор крови осуществлялся через 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8 и 12 ч. после приема препаратов (временные промежутки, аналогичные для изучения эндогенного фона).

2.10.2.2. Отбор образцов в исследованиях фармакокинетики препаратов магния оротата

Отбор образцов крови. Забор крови проводился из кубитальной вены в количестве 5 мл непосредственно перед приемом препаратов и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 10 час после приема препарата.

2.10.2.3. Отбор образцов в исследованиях фармакокинетики препаратов кальция

Отбор образцов крови и мочи. Забор проб крови осуществлялся в стеклянные гепаринизированные пробирки до (8 часов утра) и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 ч после приема препарата. Перед приемом препарата добровольцы опорожняли мочевой

пузырь и, на протяжении 8 часов после приема препарата, проводился сбор мочи. Кровь для анализа содержания iPTH в количестве 3 мл отбирали до приема препарата и через 2 ч после приема препарата. В течение 10 мин кровь была центрифугирована при 2500-3000 об/мин, плазма разделялась на две пробирки, которые замораживались при температуре не выше -25°C.

2.10.2.4. Отбор образцов в исследованиях фармакокинетики препаратов железа

Отбор образцов крови. Забор крови в первый день проводили с 8 утра до 18.00 через каждый час, для определения динамики базальных концентраций железа в сыворотки крови в течение дня. На 2-й день в 8 утра у больных отбирали 1 первую пробу крови, затем после приема препаратов, пробы отбирали каждый час до 18.00.

2.10.3. Методы расчета фармакокинетических параметров

Кальций, магний, железо всегда присутствуют в организме в определенных базовых концентрациях, это осложняет оценку биодоступности экзогенных ЛП кальция, магния, пиридоксина и железа. Учитывая, высокий эндогенный уровень ионов кальция, магния и железа их волнообразное колебание после приема ЛП, в данном исследовании был предусмотрен расчет фармакокинетических параметров с учетом эндогенного уровня. Для этого, был проведен пересчет концентраций: так от значения концентрации в определенной точки фармакокинетической кривой вычиталось значение эндогенного уровня концентрации кальция, магния и железа (значение в первой точке определения, время 0), а для изучения магния цитрата -

из значений в каждой точке фармакокинетической кривой вычиталось значение эндогенного уровня магния соответственно, полученные так же в каждой точке фармакокинетической кривой.

2.11. Методы определения концентрации исследуемых биоаналитов

Для определения концентрации активных компонентов изучаемых препаратов использовались бианалитические методы [46], которые изложены в Таблице 13.

1. Концентрацию *магния в цельной крови* без консерванта определяли в соответствии с Методическими указаниями МУК 4.1.2106-06 «Определение массовой концентрации марганца, свинца, магния в пробах крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии».

2. Концентрацию *магния в сыворотке крови* определяли фотометрическим методом по цветной реакции с ксилидином синим. Исследование проводилось на анализаторе Master Screen с использованием реактивов «Human». Референтные значения концентрации магния в сыворотке – 0,74–1,0 ммоль/л.

3. Концентрацию *магния в эритроцитах* определяли методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии на модернизированном полихроматографе с индуктивно-связанной плазмой JCAP-9000 фирмы «Термо-Джарел АШ». При этом фотоэлектронные умножители заменены на фотодиодные линейки (многоканальный анализатор эмиссионных спектров – МАЭС). Управление осуществляется программным пакетом «Атом 3» Windows 2000. Градуированные растворы сравнения изготовлены из стандарта JCP-multielement standart solution (Merk) на 24 элемента. Гепанизированную кровь центрифугируют в течение 30 мин при 3000 об/мин на центрифуге типа ОПН-3. К 0,5 мл (1 объем) эритроцитной массы добавляют 2,5 мл (5 объемов) дистиллированной воды и (после гемолиза) —

1 мл (2 объема) раствора HNO_3 . При последующем кипячении в течение 2-3 часов добавляли по каплям 30% H_2O_2 до обесцвечивания пробы. Полученный раствор переносили в пробирку, добавляя дистиллированную воду до объема 20 мл. Содержимое пробирки тщательно перемешивают и через 15 мин фильтруют. Далее определение ведут по методу, описанному для исследования центрифугата (фильтрата) сыворотки (плазмы) крови. Референтные значения концентрации магния в эритроцитах – 1,65–2,65 ммоль/л. Известно, что концентрация магния в эритроцитах может дать раннее указание на дефицит магния.

4. *Кальций* сыворотки и мочи определяли с применением О-крезолфталейнового метод. О-крезолфталейн — металлосвязывающий краситель, образует с кальцием в щелочной среде окрашенный комплекс. О содержании кальция в исследуемом материале судят по величине поглощения при длине волны 570–575 нм при pH 10–12. Кальций образует комплексы с ОКФ в соотношении 1:1 или 1:2. Комплекс 1:1 образуется при более низких концентрациях кальция. В связи с тем, что данный комплекс обладает более низким коэффициентом молярного поглощения, при низкой концентрации кальция калибровочные кривые нелинейны. В связи с этим проводилась многоточечная калибровка.

5. *Интактный парат-гормон (iPTH)* определяли с применением иммуноферментного анализа (ELISA).

6. Максимальная экскреция кальция пересчитывалась на креатинин (содержание кальция/содержание креатинина). Соотношение кальция и креатинина в моче должно сохраняться в пределах физиологической нормы.

7. Концентрацию *железа в сыворотке крови* у пациентов. Пробы центрифугировали, и в течение 2-х часов после взятия крови в сыворотке крови определяли уровень железа, реактивами Железо (Iron FZ), фирмы CHEMA DIAGNOSTICA, Италия, на автоматическом биохимическом анализаторе Олимпус XL-640, Германия.

8. Концентрацию *гепсидин в сыворотке* крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по принципу конкурентного

связывания при помощи реактивов Гепсидин-25 (без экстракции), фирмы BSM Diagnostics, за нормальный уровень гепсидина принимали значения от 2,3 до 6,5 нг/мл, которые составляли 99% доверительный интервал результатов исследования уровня гепсидина у 30 здоровых добровольцев (15 мужчин, 15 женщин, средний возраст $23,1 \pm 2,4$ л.).

Таблица 13 - Биоаналитические методы, применяемые для количественного определения изучаемых аналитов

№	Клиническое исследование	Показатель (эндогенное соединение)	Биологическая жидкость	Метод
1.	Клиническое исследование сравнительной фармакокинетики препаратов кальция по фармакодинамическим конечным точкам.	Кальций	Сыворотка	О- креазолфталеиновый метод
			Моча	
		Паратгормон (iPTH)	Кровь	Иммуноферментный анализ ELISA
2	Клиническое исследование биоэквивалентности препаратов магния цитрата	Магний	Цельная кровь без консервантов	Атомно-адсорбционная спектрофотометрия
3.	Клиническое исследование сравнительной фармакокинетики магния оротата		Сыворотка	Фотометрический метод
			В эритроцитах	Спектрофотометрический метод
4	Клиническое исследование фармакокинетики сульфата железа	Железо	Сыворотка	Автоматический биохимический анализатор Олипус XL-640, Германия.
		Гепсидин	Сыворотка	Метод твердофазного иммуноферментного анализа по принципу конкурентного связывания

2.12. Систематический обзор по изучению биодоступности препаратов магния, кальция, железа

В работе над систематическим обзором был использован информационно-аналитический метод для оценки имеющихся данных по проведению фармакокинетических исследований биодоступности *in vivo* препаратов магния, кальция, железа, а также влияние пищи на их биодоступность.

Данный обзор был структурирован в соответствии с пошаговой инструкцией для написания систематического обзора - PRISMA 2020 [225]. Дополнительная проверка достаточности поиска литературных источников проверялась с помощью сервиса Connected Papers [108].

Источники информации. Поиск выполнялся по запросам: на официальных сайтах регуляторных органов: Европы - Европейское управление по безопасности пищевых продуктов, США – FDA [81]; в поисковых системах Cochrane Library, Google Scholar, PubMed, Science Direct, UpToDate, clinicaltrials.gov, а так же в прямых и обратных ссылках на исследования, опубликованных с 2016 по 2025 г.г. в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Критерии первичного поиска – использовались ключевые слова «*magnesium comparative bioavailability*», «*calcium comparative bioavailability*» «*iron comparative bioavailability*» и фильтры: «*Review u Systematic Review*», «*Meta-Analysis*», а также «*Clinical Trial, Randomized Controlled Trial*», так же фильтр – за последние 5 лет. Результаты, полученные по разным фильтрам, анализировались отдельно.

Критерии включения. Подходящие публикации выбирали по принципу PICOS. Пациенты (P): от 18 лет здоровые добровольцы обоего пола. Тип вмешательства (I): взятие крови и /или мочи для исследования концентрации Mg. Группа сравнения (C): нет. Исходы (O): подтверждение или опровержение сопоставимой биодоступности магния, кальция, железа. Типы исследований (S):

работы, в которых проводилась сравнительная оценка биодоступности магния, кальция, железа из ЛП (добавок).

Критери не включения: Работы, в которых изучалась биодоступность магния, кальция, железа *in vitro*, на животных, из продуктов питания или растительного сырья.

2.13. Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием нескольких пакетов статистических прикладных программ: Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами, IBM SPSS Statistics v.27 (SPSS: An IBM Coompany, USA), Jamovi [168].

Описательная статистика. Для сопоставления исследуемых параметров сначала производилось тестирование на нормальность распределения (критерий Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk test) (в случае, если число исследуемых менее 50) или Колмогорова-Смирнова (в случае, если число исследуемых более 50). В случае нормального распределения количественные данные представлены средними арифметическими величинами (M) и стандартными отклонениями (SD), 95% доверительным интервалом (95% ДИ). В случае, если распределение признака отличается от нормального, количественные данные представлены при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3).

Статистический анализ результатов определения концентрации биоаналитов, параметров фармакокинетики и биодоступности заключался в расчете среднеарифметических (Mean) и среднегеометрических (GMean) значений, стандартного отклонения (SD), коэффициента вариации (CV, %), медианы (Median) и их интервальной оценки (L-90%, U-90%).

Сравнение независимых групп и связанных выборок. Сравнение 2-х независимых групп по количественному признаку с нормальным распределением проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (Student's t-test). Сравнение 2-х независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Так, для сравнения фоновых значений магния в плазме крови добровольцев был выбран непараметрический критерий Манна-Уитни для 2-х независимых выборок. Сравнение средних показателей 2-х связанных выборок проводилось с использованием парного t-критерия Стьюдента (paired Student's t-test).

Оценка связи. Для оценки тесноты связи между количественными признаками, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона (Pearson correlation coefficient/ Pearson's r). Так, для определения наличие или отсутствие линейной связи между уровнями ферритина и гепсидина в исследуемых группах, а также оценки ее тесноты и статистической значимости использовали параметрический критерий корреляции Пирсона.

Дисперсионный анализ. Фармакокинетические параметры были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (Analysis of variance (ANOVA)). В дисперсионный анализ были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: последовательность приема препаратов, различия между субъектами, периоды исследования, различия между препаратами. На основании полученных значений остаточной вариации MSE были рассчитаны значения CV_{intra} для каждого параметра.

Регрессионный анализ. Линейная регрессия. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от предикторов, представлена с помощью метода линейной регрессии в виде уравнения:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

где y – результирующий количественный признак, $x_1...x_n$ – факторные признаки в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1...a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 - константа.

Оценка качества подбора линейной функции проводилась с помощью коэффициента детерминации R^2 , который соответствует доле учтенных в модели факторов.

Были построены следующие модели линейной регрессии. Для исследования фармакокинетики препаратов магния – была построена регрессионная модель зависимости концентраций после приема изучаемых препаратов магния и значения фонового содержания магния для обеих исследуемых групп. Для исследования фармакокинетики препаратов железа - была построена регрессионная модель зависимости гепсидина, ферритина и значения базового значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» и значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» после приема препаратов железа для обеих исследуемых групп.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Исследование биоэквивалентности с адаптивным дизайном

3.1.1. Ретроспективный анализ протоколов и отчетов исследований биоэквивалентности с использованием адаптивного дизайна

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.

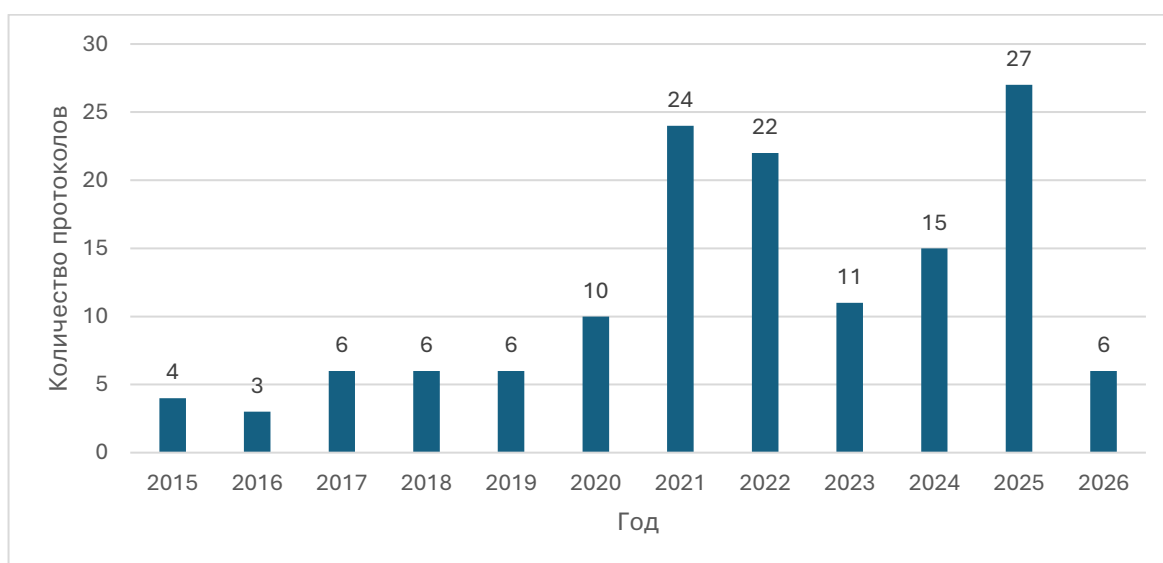


Рисунок 8 - Количество протоколов БЭ с адаптивным дизайном по годам с 2015–2026 г. по данным ретроспективного анализа (на 04.2026)

Количество изученных Международных непатентованных наименований (МНН) – 80, рисунок 8, самые часто изученные представлены на рисунке 9.

Исходя из перечня МНН изучались препараты различных фармакологических групп без привязанности к какому-нибудь коду АТХ.

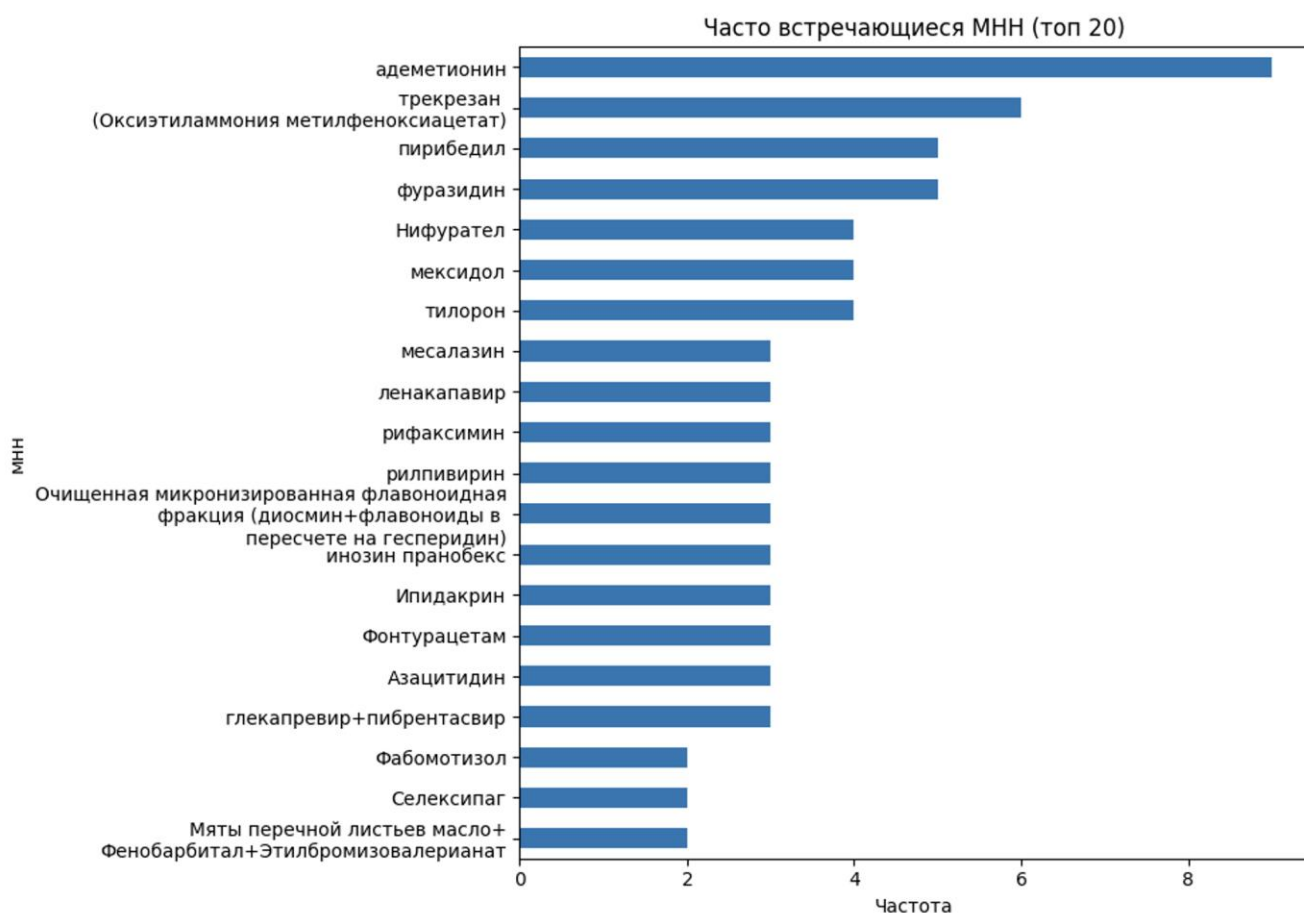


Рисунок 9 - Часто встречающиеся МНН в протоколах биоэквивалентности с адаптивным дизайном по данным ретроспективного анализа

Таблица 14 - Анализ протоколов и отчетов результатов КИ БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна с 2015 по 2026г. в РФ

Из 80 МНН – 6 МНН ЛП – аналогов эндогенных соединений [13]	Адеметионин [13]	9
	цитиколин	2
	холина альфосцерат	2
	мелатонин	2
	колекальциферол	1
	железа III гидроксид	1
	олигоизомальтозат	
Лекарственные формы	Для энтерального применения	139
	Для парентерального применения	10

Продолжение Таблицы 14

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., твердые 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 [14]	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%
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 завершенных КИ БЭ по 52 МНН)		
Переоценка планируемого и фактического CV _{intra}		28 МНН, доля 55,8%
Недооценка планируемого и фактического CV _{intra}		18 МНН, доля 34,6%
Совпадение планируемого и фактического CV _{intra} (±5%)		6 МНН, Доля 11,5%
Примечание: * - к ЛП высокого риска относятся ЛП, содержащие лекарственные вещества с низкой растворимостью (II и IV классы BCS), для производства которых используются сложные технологические методы (пр., такие как твердые дисперсии, микроэмульсии или составы на основе липидов).		

Анализ протоколов и отчетов результатов КИ БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна представлен в Таблице 14. Большая часть исследований планировалась для проведения на добровольцах, лишь 7 исследований – планировались для проведения на пациентах. Согласно Правилам проведению исследований биоэквивалентности ЕАЭС [31], если в общей

характеристике ЛП референтного ЛП его рекомендуется применять натощак или независимо от приема пищи, то исследование БЭ проводят натощак. Если согласно общей характеристике ЛП референтного ЛП его следует применять исключительно после еды, то исследование БЭ проводят после приема пищи. Так, в изученных протоколах натощак препараты принимались в 99 исследованиях, после еды - в 45 исследованиях.

Методология проведения исследования. Из 149 проанализированных протоколов, в 146 в качестве метода адаптивного дизайна был выбран метод по Potvin C, 3 протокола - по методу Potvin B. Исследования планировались как рандомизированные двухэтапные (адаптивные) перекрестные исследования с однократной дозой, проводимые среди добровольцев обоего пола. Методология исследований по Potvin C (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 размера выборки. 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. В изучаемых протоколах (144 протокола с 76 мнн) значения CV_{intra} и, рассчитанные на их основе, количество добровольцев для 1-й фазы распределились следующим образом (Таблица 15).

Таблица 15 - Значение CV_{intra} фармакокинетических параметров в изучаемых протоколах КИ БЭ с адаптивным дизайном, количество добровольцев для в 1-й фазе исследования

МНН /группировочное наименование (количество исследований)	CV C _{max}	CV AUC	Количество добровольцев для 1-й фазы
Пирибедил (5)*	34,64%	37,77%	36,28,36,44,30
Валсартан (1)	32%	-	46
Симвастатин (1)	35%	-	52
Этилметилгидроксипиридина сукцинат (5)	24%	-	34,28,34,56,32
Цитиколин	25%	-	34
Мяты перечной листьев масло+фенобарбитал+этилбромизо валерианат	-	-	36,80
Мелатонин (2)	30%	-	44,24
Сорафениб (2)	-	-	56
Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат(5)	17,43%, 24%,20-29%	10,27	30,28,18,30,28
Фуразидин (4)	24%	-	32
Висмодегиб	30%	-	48
Глекапревир+пибрентасвир (3)	25%, 30%	-	32,40,56
Месалазин (2)	56,54	47,48%	40
Колекальциферол	35,9%	-	62
Аминофенилмасляная кислота	10%	10%	28
Пантопразол	34%	-	50
Аминосалициловая кислота	28,8%	31,5%	30
Фонтурацетам (3)	30%	-	32,32,36
Тилорон	23%	25%	32
Левифлоксацин	19%	-	26
Тофизопам	21,75%	-	24
Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	27%	-	30
Ипидакрин (3)	20%	-	24,44,50

Продолжение Таблицы 15

Цитизин	-	-	28
Молсидомин (2)	27%	-	36,36
Теноксикам	20%	-	42
Инозин (3)	25%, 39,55%	-	32,36,70
Очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин) (3)	36%, 60%	-	20,36,56
Хлорамбуцил	33%	-	48
Пиридостигмина бромид	25%	-	36
Ницерголин	11,8%	8,4%	24
Тилорон	20%	-	34
Хлорпротиксен	-	-	48
Холина альфосцерат	30%	-	46
Гидразинокарбонилметилбромфени л-Дигидробенздиазепин	30%	-	36
Третиноин	25%	-	30
Азациитидин (3)	25%	-	16,36,36
Диэтиламинопропионилэтоксикарб ониламино-Фенотиазин	-	-	26
Метадоксин	-	-	30
Нитрофурантоин	-	-	24
Лапатиниб	-	-	60
Амброксола гидрохлорид+ тринатриевая соль глицирризиновой кислоты + чабреца экстракт жидкий	30%	-	44
Тиоколхикозид	25%	25%	44
Биластин	23,85%	14,1%	36
Хлорпирамин	-	-	24
Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды	29%	-	32
Дабрафениб (2)	30%	-	32,44
Виндамэкс	24%	-	30
Риамилловир	29%	-	40
Нирматрелвир	-	-	30
Атериксен	-	-	36
Рибоциклиб	28,3	-	52
Руксолитиниб (2)	-	-	36,44
Вемурафениб	-	-	24

Продолжение Таблицы 15

Рилпивирин (3)	32,7	28,78; 38,67	50,18
Железа III гидроксид олигоизомальтозат	-	-	60
Каботегравир	22%	-	28
Пирантел	24%		28
Адеметионин (9)	28%	-	
Мигаластат	-	-	28
Пазопаниб	25-27%	-	36
Кобиметиниб	-	-	24
Олапариб	-	-	30
Траметиниб	25-44%	15,8- 25,51%	54
Бусерелин	-	-	30
Рифаксимин (3)	-	-	40
Мидостаурин	-	-	40
Селексипаг (2)	-	-	48
Нифурател (4)	25,28%	-	36,38
Ленакапавир (3)	28,49%	-	60,60, 164 (по 82)
Пентоксифиллин (5)	-	-	88
Тенофовир+Элсульфавирин +Эмтрицитабин	20% тен/эмтр	-	32
Мебгидролин	30%	-	20
Энзалутамид	30%	-	90
Фабомотизол (2)	30%	-	23,46
Примечание: *(5) – в круглых скобках указано количество изученных протоколов; «-» отсутствие данных.			

При анализе вариантов обоснования выбора значения CV_{intra} фармакокинетических параметров для исследований были выявлены следующие варианты. Из 149 протоколов в 65 (43,02%) заявители указывали на то, что в литературе отсутствуют данные о значениях CV_{intra} фармакокинетических параметров, поэтому расчет размеров выборки не проводился. В 43 (29,06%) протоколах заявители делали предположение о том, что значения CV_{intra} не будет превышать 30% (порядка 24–29%) и производили расчет размера выборки со значением 30%. В 31 (20,90%) протоколе заявители всесторонне изучили данные литературных источников и обосновывали выбор значений CV_{intra} для расчета

размера выборки конкретными релевантными источниками литературы. В 10 (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 10 и 11.

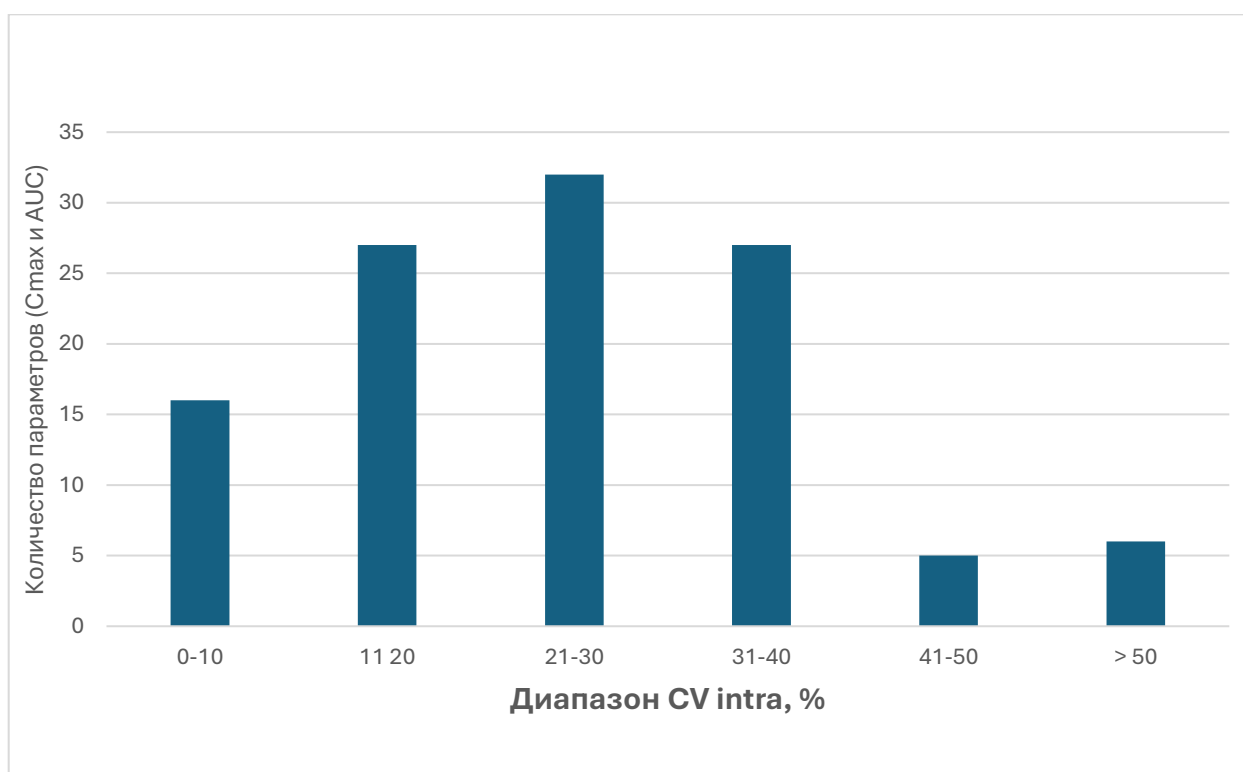


Рисунок 10 – Распределение фактического значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности - CV_{intra}

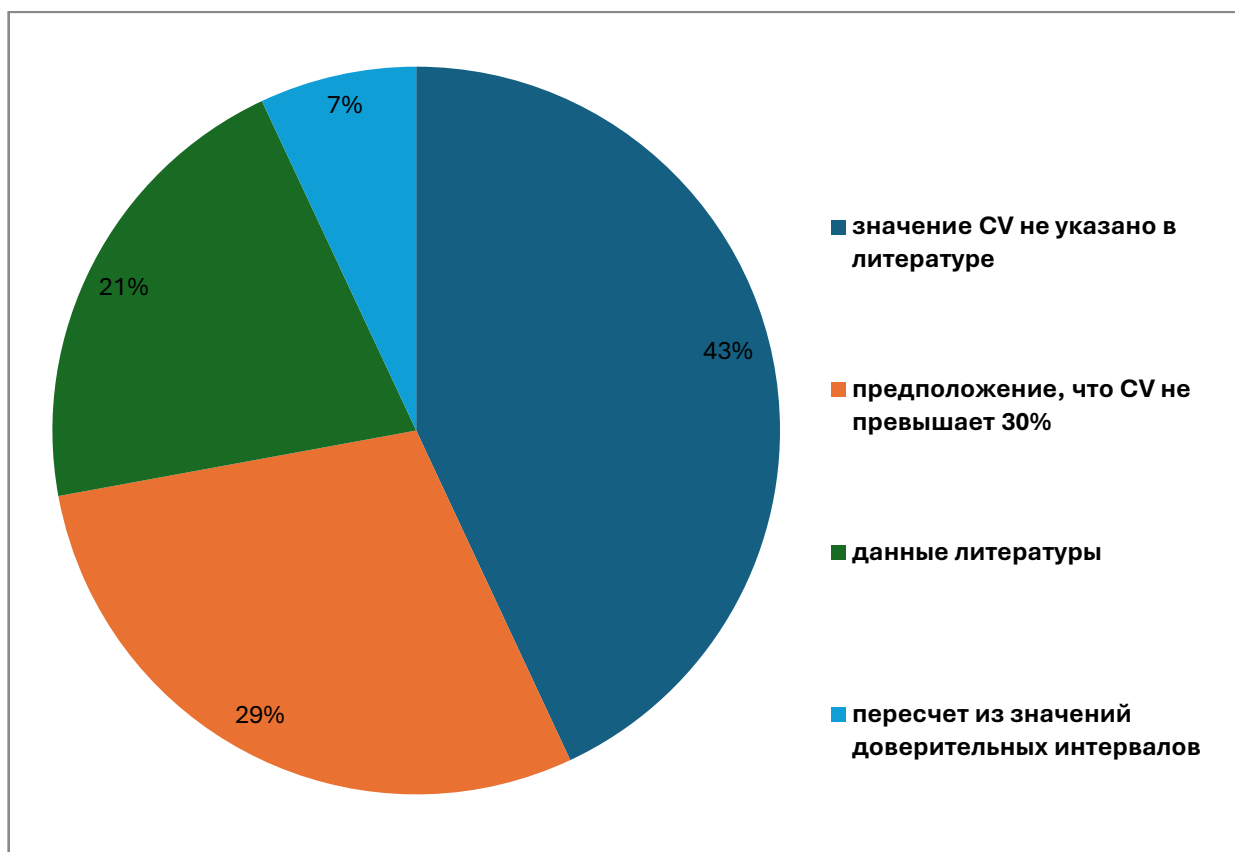


Рисунок 11 - Распределение доли%, протоколов по данным ретроспективного анализа 149 исследований биоэквивалентности с использованием адаптивного дизайна по обоснованию выбора значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности CV_{intra}

Анализируя данные представленных протоколов в качестве обоснования выбранного адаптивного дизайна, были выявлены некоторые закономерности. Можно выделить три разновидности: есть литературные данные о CV_{intra} , литературные данные отсутствуют, и расчет CV_{intra} проводился по результатам собственного исследования 1-й фазы. Данные представлены в Таблицах 16, 17, 18, 19.

Таблица 16 - Перечень МНН (или группировочных наименований), изученных в исследованиях биоэквивалентности с адаптивным дизайном (по данным ГРЛС), *при наличии данных* о CV_{intra} в открытых источниках литературы

Год исследования	МНН (или группировочное наименование)	Лекарственная форма	Метод адаптивного о исследования	Использованная литература в протоколе
2014	Кларитромицин	Таблетки пролонгированного действия, 500 мг	Potvin C	Есть данные, но противоречивые [232]
2015	Валсартан	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 160 мг	Potvin C	Ссылка на литературу, КИ БЭ [136]
2015	Симвастатин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг	Potvin C	Статья по КИ БЭ [76, 212]
2016	Колекальциферол	Раствор для приема внутрь, масляный, 400 МЕ	Potvin C	Есть данные, но противоречивые [217]
2016	Цитиколин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг	Potvin C	Ссылка на одно исследование [77]
2017	Аминофенил-масляная кислота	Таблетки, 250 мг	Potvin C	Ссылка на одно исследование [28]
2017	Пантопразол	Таблетки, кишечнорастворимые, покрытые оболочкой 40 мг	Potvin C	EPAR и Ссылка на одно исследование [83, 233, 234]
2017, 2021	Очищенная микронизированная флавоноидная	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [267]

Продолжение Таблицы 16

	фракция (диосмин +флавоноиды в пересчете на гесперидин)			
2018,20 21,2024	Тилорон	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [25]
2018	Левифлоксацин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [6, 82]
2019	Сорафениб	Таблетки, диспергируемые покрытые пленочной оболочкой, 200 мг	Potvin C	Препаратспецифичное руководство ЕМА по сорафенибу [273]
2019	Тофизопам	Таблетки, 50 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [79]
2020	Месалазин	Капсулы ректальные	Potvin C	Есть данные по другим лек формам [193]
2021	Азацитидин	Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения, 100 мг	Potvin C	Есть данные БЭ с участием пациентов, доступные на сайте clinical trials.
2021	Теноксикам	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [209]
2021	Молсидомин	Таблетки, 4 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [102]
2021	Хлорамбуцил	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ у пациентов [216]

Продолжение Таблицы 16

2021	Пиридостигмина бромид	Таблетки, 60 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [57]
2021	Ницерголин	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [78, 111]
2021, 2022	Инозин пронабекс	Таблетки, 500 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [3]
2022	Висмодегиб	Капсулы, 150 мг	Potvin C	Есть литературные данные БЭ у пациентов [269]
2022	амброксола гидрохлорид+тринатриевая соль глицирризиновой кислоты + чабреца экстракт жидкий	Таблетки шипучие, 20 мг+60 мг+1000 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [213]
2022	Глекапревир+пиб рентасвир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг +40 мг	Potvin C	Есть данные из данных оригинального препарата [227]
2022	Дасабувир; омбитасвир+паритапревир+Ритонавир	Набор таблеток	Potvin C	Есть данные из данных оригинального препарата [226]
2022	Лапатиниб	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг	Potvin C	Есть данные ЕМА [122]

Продолжение Таблицы 16

2022	Нитрофурантоин	Таблетки 100 мг	Potvin C	Есть КИ БЭ, доступные на сайте clinical trials.
2022	Тиоколхикозид	Капсулы 8 мг	Potvin C	Есть КИ БЭ [104]
2022, 2024	Биластин	Капсулы 20 мг	Potvin C	Расчет по результатам исследований из ДИ
2023	Нирматрелвир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг	Potvin C	Руководство ВОЗ [198]
2023	Рибоциклиб	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг	Potvin C	Есть литературные данные по БЭ [244]
2025	Ленакапавир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг	Potvin C	Руководство ВОЗ [197]
2025	Селексипаг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг		EPAR [102] и Ссылка на одно исследование [87]

Таблица 17 - Перечень МНН (группировочных наименований) , изученных в исследованиях биоэквивалентности с адаптивным дизайном, с отсутствием данных в открытых источниках литературы по данным CVintra в исследованиях биоэквивалентности

Год исследования (количество протоколов)	МНН (или группировочное наименование)	Лекарственная форма	Метод адаптивного исследования
2015, 2019, 2021 (2)	Пирибедил	Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 50 мг	Potvin C
2020	Трекрезан	Сироп	Potvin C
2015, 2017, 2018, 2021, 2022	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг	Potvin C
2022	Фуразидин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, капсулы 50 мг	Potvin C
2016, 2018	Мяты перечной листьев масло+фенобарбитал+этилброми зовалерианат	Таблетки	Potvin C
2016, 2022	Мелатонин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг, сироп 3 мг/мл	Potvin C
2020, 2021, 2022	Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат	Сироп, 20 мг/мл, таблетки, 200 мг	Potvin C
2018, 2020	Месалазин	Капсулы ректальные, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг	Potvin C
2018, 2019, 2020	Фонтурацентам	Таблетки, 100 мг	Potvin C

Продолжение Таблицы 17

2019, 2020, 2021	Ипидакрин	Таблетки, 20 мг	Potvin C
2020	Цитизин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг	Potvin C
2021	Хлорпротиксен	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг	Potvin C
2021	Гидразинокарбонилметилбром фенилди-гидробенздиазепин	Таблетки 50 мг	Potvin C
2021	Третиноин	Капсулы 10 мг	Potvin C
2021	Диэтиламинопропионилэтокси карбониламинофенотиазин	Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг	Potvin C
2022	Метадоксин	Таблетки 500 мг	Potvin C
2022	Хлорпирамин	Таблетки 25 мг	Potvin C
2022	Глицирризиновая кислота +фосфолипиды	Капсулы 35 мг +65 мг	Potvin C
2022	Дабрафениб	Капсулы, 75 мг	Potvin C
2023	Риамиловир	Капсулы, 250 мг	Potvin C
2023	Атериксен	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг	Potvin C
2023	Вемурафениб	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 240 мг	Potvin C
2024	Пирантел	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг	Potvin C
2025	Кобиметиниб	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг	Potvin C

Продолжение Таблицы 17

2025	Олапариб	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг	Potvin C
2025	Бусерелин	Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг	Potvin C
2025	Рифаксимин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг, 550 мг	Potvin C
2025	Мидостаурин	Капсулы, 25 мг	Potvin C
2025	Энзалутамид	Капсулы, 40 мг	Potvin C
2025	Фабомотизол	Таблетки диспергируемые, 10 мг	Potvin C
2025	Мебгидролин	Таблетки, 100 мг	Potvin C

Таблица 18 - Перечень МНН (или группировочных наименований), изученных в исследованиях биоэквивалентности с адаптивным дизайном (по данным ГРЛС), *при наличии собственных данных* о CVintra по результатам 1-й фазы

Год исследования	МНН (или группировочное наименование)	Лекарственная форма	Метод адаптивного исследования	Литература в протоколе
2017	Аминосалициловая кислота	Таблетки, кишечнорастворимые, покрытые оболочкой 500 мг	Potvin C	Собственные данные
2018	Месалазин,	Таблетки с пролонгированным высвобождением	Potvin C	Собственные данные по результатам первой фазы клинического исследования
2019, 2020	Пирибедил	Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 50 мг	Potvin C	Собственные данные по результатам первой фазы клинического исследования
2021	Трекрезан	Таблетки, 200 мг	Potvin B	Собственные данные по результатам первой фазы клинического исследования
2023, 2024	Рилпивирин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг	Potvin C	Собственные данные по результатам первой фазы клинического исследования
2025	Нифурател	Таблетки, 200 мг, суспензия 40 мг/мл	Potvin C	Собственные данные по результатам первой фазы клинического исследования

Таблица 19 - Перечень планируемых и фактических CVintra МНН (или группировочных наименований), изученных в исследованиях биоэквивалентности с адаптивным дизайном

МНН	Планируемое CVintra в протоколе	Фактическое CVintra по результатам КИ БЭ
<i>Адеметионин</i>	20-29 % предположение	Cmax - 24,65%, AUC -25,84%
Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат	20-29% предположение; 17,43; 17,7% - Cmax, 10,27; 25,9 % - AUC;	Cmax – 13,93; 17,43%, AUC – 7, 59; 10,27% ; По оксиэтиламмонию- Cmax - 19,29%, AUC - 14,21% По метилфеноксиацетату- Cmax - 14,22%, AUC - 24,56%
Пирибедил	AUC - 37,77%; Cmax - 34,64%	Cmax - 15,18; 34,64%, AUC - 30,11; 37,77%
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	24% предположение	Cmax – 24,71; 38,48%, AUC – 18,51; 26%
Фуразидин	24% предположение	Cmax - 23,77%, AUC - 13,46%
Пентоксифиллин	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Тилорон	CV - 19,5; AUC - 25% Cmax - 23%	Cmax - 12,29%, AUC -22,64%
Нифурател	28% - собственные данные	Cmax – 17,67; 18,09, AUC – 29,26; 22,24; %
Глекапревир+пибрентасвир	глекапревир 49,4%;пибрентасвир 46,6%	глекапревир Cmax -35,45%; пибрентасвир Cmax 32,36% [21; 236; 17]
Фонтурацетам	30% предположение	Cmax - 6,57%; 12,58%; AUC - 6,81; 7,72%
Ипидакрин	20% предположение	Cmax - 29,5; 38,34%, AUC - 29,04; 40,73%
Инозин пранобекс	39,55 % по Cmax	ПАБ: Cmax - 40,50%, AUC - 14,46%; ДАБ: Cmax - 14,29%, AUC - 6,81%

Продолжение Таблицы 19

Очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин)	36% предположение ; CV total - 49,73 % по C _{max} , предположение , CV intra = 60-% от CV total	C _{max} - 28,69%, AUC - 52,65%; по гесперитину - C _{max} - 50,56%, AUC - 48,52%; по диосметину - C _{max} - 38,47%, AUC - 32,34%
Азацитидин	25 % перерасчет из ДИ	C _{max} - 37,87; 30,9; 26,0%, AUC - 27,81; 27; 28,2% ;
Дабрафениб	30 % по C _{max} предположение	C _{max} - 19,3, AUC - 11,7%
Рилпивириин	34%	свои данные - C _{max} - 32,07%; AUC - 28,78; 38,67%
Рифаксимин	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Ленакапавир	49% натощак, 60% после еды, ВОЗ, 2025	<i>КИ не закончено</i>
Месалазин	C _{max} - 56,54%; AUC - 47,48% ;	C _{max} - 52,13; 56,54%; AUC - 47,26; 47,48% ,
Цитиколин	25-29% AUC для уридина	C _{max} - 27,23, AUC - 37,26%
Мяты перечной листьев масло+ Фенобарбитал+Этилбромизовалериан ат	30% предположение	C _{max} - 34,02; 20,02%, AUC - 26,5; 22,17 % ;
Мелатонин	30% предположение	C _{max} - 27,23; 31,27%, AUC - 37,26; 31,21% ;
Сорафениб	<i>расчета не было</i>	C _{max} - 43,7%, AUC - 39,3%
Молсидомин	27 % по C _{max}	C _{max} - 22,44%, AUC - 27,95%
Холина альфосцерат	30 % по C _{max} предположение	<i>КИ не закончено</i>
Лапатиниб	30 % по C _{max} предположение	C _{max} - 31,57, AUC - 28,16%
Биластин	C _{max} - 23,85% AUC - 14,10%	C _{max} - 30,24, AUC - 22,11%

Продолжение Таблицы 19

Руксолитиниб	<i>расчета не было</i>	Cmax - 18,24, AUC - 13,6%
Селексилаг	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Фабомотизол	<i>расчета не было</i>	Cmax - 51,26, AUC - 50,18%
Валсартан	24-37,7% , выбран 32%	Cmax - 30,73%, AUC - 26,10%
Симвастатин	31-35% , выбран 35% предположение	Cmax - 39,64%, AUC - 35,8%
Висмодегиб	30%	<i>КИ не закончено</i>
Дасабувир; омбитасвир+ паритапревир+ритонавир	дасабавир- 44% Cmax, 46% AUC; омбиасвир - 28% Cmax и AUC; ритонавир - 43% Cmax	<i>КИ не закончено</i>
Колекальциферол	35,9% по Cmax,	<i>КИ не закончено</i>
Аминофенилмасляная кислота	10% по Cmax и AUC,	Cmax - 11,44%, AUC - 12,53%
Пантопразол	34%, ФК параметр не указан	Cmax - 20,83%, AUC - 16,86%
Аминосалициловая кислота	AUC - 31,5% Cmax - 28,8%	<i>КИ не закончено</i>
Левифлоксацин	от 2%- 19%	Cmax - 22,46%, AUC - 6,26%
Тофизолам	21,75 % по Cmax	<i>КИ не закончено</i>
Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	27% предположение	Cmax - 26,92%, AUC - 15,53%
Цитизин	<i>расчета не было</i>	Cmax - 9,41%, AUC - 4,63%
Теноксикам	20% предположение	<i>КИ не закончено</i>
Хлорамбуцил	33 % по Cmax-ss, предположение	<i>КИ не закончено</i>
Пиридостигмина бромид	25 % по Cmax предположение	<i>КИ не закончено</i>

Продолжение Таблицы 19

Ницерголин	AUC - 8,4%, C _{max} - 11,8%	КИ не закончено
Хлорпротиксен	расчета не было	КИ не закончено
Гидразинокарбонилметилбромфенил- дигидробенздиазепин	30 % по C _{max} предположение	По гиазепаму- C _{max} - 0,186, AUC - 0,141; По дезалкилгиазепаму- C _{max} - 0,172, AUC - 0,138
Третиноин	25 % по C _{max} предположение	C _{max} - 7,40%, AUC - 4,41%
Диэтиламинопропионилэтоксикарбон иламинофенотиазин	расчета не было	C _{max} - 17,38%, AUC - 16,67%
Метадоксин	расчета не было	C _{max} - 9,4%, AUC - 11,9%
Нитрофурантоин	расчета не было	КИ не закончено
Амброксола гидрохлорид+ тринатриевая соль глицирризиновой кислоты + чабреца экстракт жидкий	30 % по C _{max} предположение	КИ не закончено
Тиоколхикозид	25 % по C _{max} и AUC предположение	C _{max} - 33,27, AUC - 26,93%
хлоропирамин	расчета не было	КИ не закончено
Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды	29 % предположение	C _{max} - 20,34, AUC - 16,62%
Риамиловир	29 % предположение	КИ не закончено
Нирматрелвир	расчета не было	КИ не закончено
Атериксен 1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)- этил]пергидроазин-2,6-дион	расчета не было	КИ не закончено

Продолжение Таблицы 19

Рибоциклиб	28,3 % пулированные данные	<i>КИ не закончено</i>
Вемурафениб	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Железа III гидроксид олигоизомальтозат	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Каботегравир	Cvintra 22% - руководство WHO	Cmax - 16,41, AUC - 15,92%
Пирантел	24 % предположение	<i>КИ не закончено</i>
Мигаластат	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Пазопаниб	25-27 %	<i>КИ не закончено</i>
Кобиметиниб	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Олапариб	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Траметиниб	Cmax- от 25-44%; AUC - 15,8-25,51%	<i>КИ не закончено</i>
Бусерелин	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Мидостаурин	<i>расчета не было</i>	<i>КИ не закончено</i>
Тенофовир+Элсульфавирин+Эмтрицитабин	20% для тенофовира и эмтрицитабина, для эльсуфавирина нет	<i>КИ не закончено</i>
Мебгидролин	30 % предположение	<i>КИ не закончено</i>
Энзалутамид	30 % предположение	<i>КИ не закончено</i>
Доравирин+ламивудин+тенофовир	24% Cmax	<i>КИ не закончено</i>

Таблица 20 содержит сравнительный анализ планируемых и фактических значений CV_{intra} для 52 МНН или группировочных названий в завершённых исследованиях биоэквивалентности (53,4%). По 35 МНН (46,6%) КИ БЭ не завершены (на апрель 2026 г.).

Среднее значение $CV_{intra} C_{max}$: 27.4% (диапазон 12.1–49.7%); среднее значение $CV_{intra} AUC_{0-t}$: 18.2% (диапазон 8.4–32.6%).

Высоковариабельных препаратов ($CV_{intra} \geq 30\%$): 42% (n=32); ЛП, принадлежащие к ВКС II/IV (низкая растворимость): 36% (n=27); ЛП «высокого риска»: 22% (n=21)

Таблица 20 - Сравнение планируемых и фактических значений CV_{intra} по данным 52 МНН (с данными на апрель 2026 г.)

Критерий	Кол-во МНН	Доля (%)	Примеры
Переоценка (план > факт)	28	53,8 %	Фонтурацетам: план 30% → факт 6-12% Дабрафениб: 30% → 19% Тилорон: 23-25% → 12% Пирибедил: 34.6→15.2%
Недооценка (план < факт)	18	34,6%	Ипидакрин: 20% → 29-38% Этилметилгидроксипиридина сукцинат: 24% → 24-38% Биластин: 24/14% → 30/22%
Точное совпадение (±5%)	6	11,5%	Пирибедил: 35/38% → 15-38/30-38% Глекапревир+пибрентасвир: 47-49% → 32-35%[17] Месалазин: 47-57% → 47-57% Адеметионин: 20-29%→ C_{max} 24,65%; AUC 25,84%

В 34,6% недооценка CV_{intra} на 10–15% отмечена для 6 МНН (ипидакрин, симвастатин, сорафениб, этилметилгидроксипиридина сукцинат, азацитидин, тиоколхикозид), приводит к критическому снижению статистической мощности, увеличивая риск ошибки II рода (ложно отрицательный результат) при стандартном дизайне и оправдывает выбор адаптивного дизайна.

Систематическая переоценка (фонтурацетам, пирибедил) приводит к избыточному размеру выборки.

Доля высоковариабельных ЛП, у которых фактическое значение CV_{intra} >30% составила 42%, информация представлена в Таблице 21. 42% высоковариабельных ЛП имеют модифицированные ЛФ, что представляет собой двойной риск.

Таблица 21- Перечень МНН ЛП с фактическим значением CV_{intra} >30%

№	МНН	Фактическое CV _{intra} >30%	Планируемое CV
1.	Ипидакрин	C _{max} 29,5-38,34%	20% (недооценка)
2.	Глекапревир+ пибрентасвир	Глекапревир C _{max} 35,45%	49,4% (переоценка)
3.	Очищ.флавоноидная фракция	Диосмин C _{max} 38,47-50,56%	36–49% (совпадение)
4.	Фабомотизол	C _{max} 51,26%; AUC 50,18%	Нет расчета
5.	Сорафениб	C _{max} 43,7%; AUC 39,3%	Нет расчета
6.	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	C _{max} 38,48%	24% (недооценка)
7.	Азацитидин	C _{max} 37,87%	25% (недооценка)
8.	Инозин пранобекс	C _{max} 40,50%	39,55% (совпадение)
9.	Мяты масло+Фенобарбитал	C _{max} 34,02%	30% (совпадение)
10.	Мелатонин	C _{max} 31,27%	30% (совпадение)
11.	Симвастатин	C _{max} 39,64%	35% (недооценка)
12.	Лапатиниб	C _{max} 31,57%	30% (совпадение)
13.	Тиоколхикозид	C _{max} 33,27%	25% (недооценка)
14.	Месалазин	C _{max} 52,13–56,54%	47–57% (совпадение)
15.	Рилпивирин	C _{max} 32,07%	34% (совпадение)
16.	Нифурател	AUC 29,26%	28% (совпадение)
17.	Валсартан	C _{max} 30,73%	32% (совпадение)

Далее была выполнена количественная оценка рисков стандартным методом power analysis для исследований биоэквивалентности (ЕМА/FDA/ЕЭК), используя

формулу TOST (two one-sided t-tests) для расчета статистической мощности при фиксированном размере выборки $n=24$ (стандартный дизайн) (пример представлен в Таблице 22).

Формула расчета мощности $(1-\beta)$

$$n = 2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times (\sigma_T^2 + \sigma_R^2) / (\ln(1.25))^2$$

где:

- $Z_{\alpha/2} = 1.96$ ($\alpha=0.05$, двусторонний тест)
- $\ln(1.25) = 0.22314$ (границы 80–125%)
- $\sigma_T = \sigma_R = CV_{intra}/100$ (предполагаемая вариабельность)
- Решение для $Z_{\beta} \rightarrow$ мощность $1-\beta$

Таблица 22 - Пример количественного расчета мощности при фиксированном размере выборки 24 добровольца при недооценке значений CV_{intra} на примере ипидакрина

	ПЛАН	ФАКТ
CV_{intra}	20% $\rightarrow \sigma = 0.20$	38% $\rightarrow \sigma = 0.38$
Фиксированный размер выборки	$n = 24$	$n = 24$
Мощность	$n = 24 \rightarrow Z_{\beta} = 0.84 \rightarrow$ мощность = 80% (цель)	$n = 24 \rightarrow Z_{\beta} = -0.05 \rightarrow$ мощность = 48% ($\beta = 52\%$)

Проведенное ретроспективное исследование позволило выявить и обобщить ряд **недостатков**, допущенных в протоколах биоэквивалентности с адаптивным дизайном.

Недостатки в протоколах:

- расчет размера выборки не проводился в 39,5% протоколах;
- размер выборки рассчитывался из предположения, что CV_{intra} не будет превышать 25–29% в 27,9% протоколов;
- не определялись статистические критерии для прекращения исследования;

- не во всех названиях протоколов указывалось, что использовался адаптивный дизайн;
- нарушение общепринятой терминологии, трактовка простого перекрестного двухэтапного дизайна в качестве последовательного/адаптивного дизайна.

3.1.2. Особенности планирования и проведения клинических исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном для лекарственных препаратов-аналогов эндогенных соединений

Во всех проанализированных протоколах КИ БЭ с использованием адаптивного дизайна (в период с 2015 по 2026г.) был предусмотрен *метод учета эндогенного фона* (Таблица 23). Среднюю эндогенную концентрацию вычитали из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов [75]. 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.

Таблица 23 - Количество проанализированных исследований биоэквивалентности [19]

МНН	Количество протоколов Всего / АД* (Год)(Метод)	CVintra		Количество добровольцев для 1-й фазы	Определение эндогенного фона		Особенности
		Cmax	AUC		Количество точек до приема препарата	Метод учета эндогенного фона	
Холин	3 / 1 (2021 год) (Potvin C)	10%, 43% [133] Для расчета взяты CV intra= 30%	10% , 33% Те же	46	15 проб крови – полное соответствие фармакокинетической кривой после приема изучаемых препаратов	Среднюю эндогенную концентрацию вычитали из концентраций для каждой временной точки после приема препаратов.	
Цитиколин	19 / 4 (Potvin C)	1.(2016 год) 25% ссылка не представлена	данные не представлены	34	4-е образца в одни и те же временные точки (-48ч, -24 ч, -12 ч и -0,25 ч) незадолго перед дозированием	Среднее значение индивидуальных преддозовых значений вычиталось из всех постдозовых концентраций.	Уридин (основной метаболит цитиколина) представляет собой эндогенное вещество с выраженными циркадными колебаниями [206]. Эндогенный уровень уридина в плазме составляет 1000 нг/мл [298].
		2.(2021 год) данные не представлены	29% [264]	42	18 проб крови – полное соответствие фармакокинетической кривой после приема изучаемых препаратов		
		3. (2022 год)	данные не представлены	36	3- и образца за 1 час, за 45 мин и за 30 мин (-1 час, -45 мин, -30 мин) до приема препаратов		

Продолжение Таблицы 23

		4.(2021 год) 25,4%[89]	29,4% [264]	44	3- и образца за 1 час, за 45 мин и за 30 мин (-1 час, -45 мин, -30 мин) до приема препаратов		
Колекаль-циферол	5 / 1 (2016 год) (Potvin C)	21,2% ; 35,9% [217] Для расчета взят CV intra= 35,9%	19,3%; 58,1% [217]	62	4-е образца в одни и те же временные точки (-24 ч, -12 ч -6 ч и -1 ч) до приема препаратов	Среднюю эндогенную концентрацию вычитали из концентраций для каждой временной точки после приема препаратов.	По данным литературы концентрация была в диапазоне 1–1,5 нг/мл. По данным исследования БЭ концентрация была в диапазоне 0,5–1,8 нг/мл.
Мелатонин	18 / 3 (Potvin C)	1.(2022 год) данные не представлены	данные не предст авлены	24	3 пробы образца в одни и те же временные точки (-24 ч, -12 ч -0 ч) до приема препаратов	<i>Коррекция Стах</i> - вычитание среднего значения по результатам 3-х измерений от значения максимальной концентрации, измеренной после приема препаратов. <i>Коррекция AUC</i> - вычитание среднего значения эндогенной концентрацию (по 3-м точкам) из концентраций для каждой временной точки после приема препаратов.	По данным литературы мелатонин характеризуется циркадным ритмом, который зависит от освещенности: концентрация днем (1–3 пг/мл), концентрация ночью (до 100–300 пг/мл) [89, 291].
		2.(2022 год) данные не представлены					
		3.(2017 год) 30% [291]		36	В первый день до приема препаратов в 8:50, 11:30, 14:00, 16:30, 19:00, 21:00 (6 точек)		

Продолжение Таблицы 23

Адеметионин	14 / 9 [13]: 2 (2023), 7 (2024) Potvin C	1.(2023 год) (натошак 400 мг) 28% ссылки нет	28% ссылка не предста влена	38	до приема препаратов - 24 ч., -12 ч., -6 ч., 0 (4 точки).	Среднюю концентрацию (по 4-м точкам) вычитали из концентраций для каждой временной точки после приема исследуемых препаратов.	Для лекарственной формы (таблетки кишечнорастворимые) с модифицированным высвобождением, необходимо проведение минимум 2-х исследований биоэквивалентности: натошак и после еды. Дополнительным критерием не включения в исследование являются генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бетасинтазы, нарушение метаболизма витамина В12). Адеметионин является эндогенным соединением; фоновые уровни адеметионина в плазме крови здоровых людей составляют около 30-40 нг/мл [214, 267]
		2. (2023 год) (после еды 400 мг)			до приема препаратов -24 ч., -12 ч., -6 ч., 0 (4 точки).		
		3.(2024 год) (натошак и после еды 500 мг) данных нет	данные не предст авлены	48	до приема препаратов – в точке 0 (1 точка).		
		4.(2024 год) (натошак 1000 мг (2 таб. 500 мг) данных нет		28	до приема препаратов -12 ч., -2 ч., -0,5 ч (3 точки).		
		5.(2024 год) (натошак 1500 мг (3 таб. 500 мг) данных нет		44	-2 ч, -1 ч, -0,5 ч (3 точки)		
		6. (2024) (После приема пищи, 1500 мг (3 таб. 500 мг)					

Продолжение Таблицы 23

		7.(2024 год) (натошак 800 мг (2 таб. по 400 мг) данных нет			до приема препаратов -10 ч., - 2 ч,- 1ч (3 точки).		
		8.(2024 год) (после приема пищи 1000 мг (2 таб. 500 мг)					
		9.(2024 год) (натошак 400 мг					
Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат	1 (2024 год) (Potvin C)	Для расчета взят CV intra = 25%	Тот же	68	3 точки - -24 ч, -12 ч, 0. Первичные критерия оценки БЭ - AUC(0-t) и Стах общего и трансферрин-связанного железа, скорректированные на фоновое содержание. НПКО био-аналитической методики должен быть не выше минимального нормального содержания сывороточного железа (75–150 мкг/дл [13–27 мкмоль/л] для мужчин и 60–140 мкг/дл [11–25 мкмоль/л] для женщин).	Предусмотрена поправка на фоновое содержание железа и трансферрина (предусмотрен повторный [3 пробы] отбор образцов крови в течение 24–48 часов до первого введения исследуемого препарата и вычитание средней концентрации эндогенных веществ, определенной до введения препарата.	Из-за возможного возникновения тяжелых анафилактических реакций [в т.ч. с летальным исходом] в 1% введений) должно быть: предусмотрено введение препаратов в специализированном реанимационном отделении и в присутствии квалифицированного медицинского персонала. Критерием невключения является курение из-за нарушения диффузионной способности легких влияет на эритропоэз и утилизацию железа)
Примечание*: АД – адаптивный дизайн							

Модифицированные лекарственные формы

В базе данных количество протоколов / отчетов лекарственных средств с модифицированным высвобождением представлено в Таблице 24.

Таблица 24 – Лекарственные препараты в модифицированных лекарственных формах в базе данных

N п/п	МНН	Лекарственная форма	Количество протоколов/отчетов	Фармакотерапевтическая группа
1.	Пирибедил	таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 50 мг	Всего 5: 2015 г, 2019 г, 2020 г, 2021 г. (2)	противопаркинсоническое средство, в том числе дофаминергический препарат
2.	Месалазин	таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг	Всего 2: 2018 и 2020 г	противодиарейные, кишечные противовоспалительные/противомикробные средства; аминосалициловая кислота и подобные средства
3.	Пантопразол	таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой 40 мг,	Всего 1: 2017 г	средства для лечения кислотозависимых заболеваний; противоязвенные средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); ингибиторы протонного насоса
4.	Аминосалициловая кислота	таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой 500 мг	Всего 1: 2017 г	средства, активные в отношении микобактерий; противотуберкулезные средства; аминосалициловая кислота и её производные
5.	Цитизин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг	Всего 1: 2020 г	

Продолжение Таблицы 24

6.	Молсидомин	таблетки с пролонгированным высвобождением, 8 мг	Всего 1: 2021 г	вазодилатирующее средство
7.	Адеметионин	таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг, 500 мг	Всего 9: 2023 г (1), 2024 г (8)	другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ; аминокислоты и их производные
8.	Бусерелин	лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг	Всего 1: 2025 г	противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов, гормоны и родственные соединения, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона
9.	Пентоксифиллин	таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг	Всего 5: 2024 г (4); 2025 г. - 1	
	Всего		26	

3.2. Разработка критериев принятия решений при выборе адаптивного дизайна биоэквивалентности

Критерии принятия решения представлены на рисунке 12.

1. Признание исследуемого ЛП недостаточно изученным. Для этого:
 - a) Поиск и анализ литературных данных о фармакокинетики препаратов с таким же МНН, в эквивалентных лекарственных формах.
 - b) Критическая оценка полученных данных.
 - c) Поиск и анализ частных руководств по проведению исследований биоэквивалентности, существующих на момент анализа, на сайтах ведущих мировых регуляторов и ВОЗ.
 - d) Анализ досье оригинального ЛП, размещенного в открытых источниках в сети Интернет, используя ключевые слова - Product Assessment Report. С возможностью пересчета значений CV_{intra} из первичных значений полученных доверительных интервалов.
 - e) Анализ баз данных и реестров: - Clinical Trials. Gov; Библиотека Cochrane, Medscape и т. д.
 - f) 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 [281].
3. В протоколе клинического исследования заранее обозначить все возможные адаптации:
 - g) контроль и корректировка ошибки первого рода – α ;

h) проведение промежуточного анализа с целью оценки эффективности (сопоставимой биодоступности) и анализ безопасности/бесполезности (futility) продолжения исследования;

i) расчет достаточной мощности исследования на промежуточном этапе;

j) 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.

k) корректировка статистической значимости (доверительный интервал /отношение геометрических средних).

Однако, следует также отметить, что, согласно позиции всех официальных регуляторов (FDA, EMA, ВОЗ, Канады и ЕАЭС), несмотря на множество рекомендаций и разъяснительных документов, выбор дизайна клинического исследования является ответственностью заявителя и является скорее выбором исключения [15].

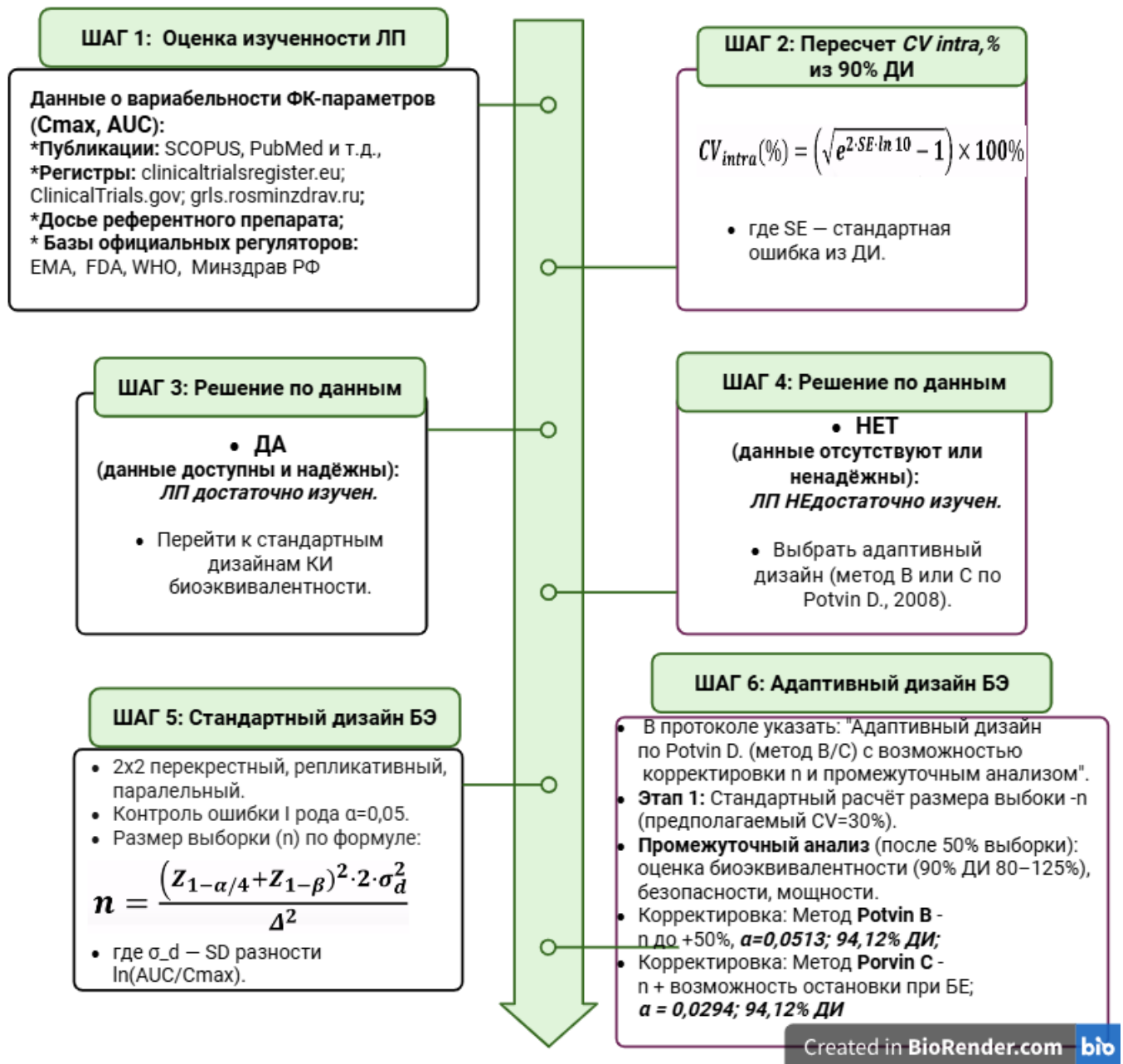


Рисунок 12 - Критерии принятия решений при выборе адаптивного дизайна биоэквивалентности [15]

3.3. Разработка базы данных

По результатам анализа протоколов и отчетов КИ БЭ, проведенных с адаптивным дизайном, которые поступали на экспертизу в ФГБУ НЦЭСМ МЗ РФ с 2015 по 2026 г.г. была создана База Данных «Значения коэффициента вариабельности и фармакокинетических параметров лекарственных препаратов для исследования биоэквивалентности». Свидетельство о регистрации базы данных 2023622327, 11.07.2023. Заявка № 2023621935 от 23.06.2023. Авторы: Ерёменко Наталья Николаевна, Горячев Дмитрий Владимирович, Гаврилова Елена Евгеньевна, Трубин Валерий Юрьевич. Правообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)[44].

База данных создана для сбора и анализа информации о значениях CV_{intra} AUC и C_{max} некоторых малоизученных ЛС, на основе результатов КИ БЭ с адаптивным дизайном [15,19].

3.3.1. Краткое описание возможностей работы с базой данных

Для обеспечения работы с базой данных реализован программный модуль, обеспечивающий выполнение следующих функций:

- формирование базы данных путем регистрации новых КИ БЭ с адаптивным дизайном, а также их параметров проводимых КИ БЭ с адаптивным дизайном, в том числе регистрация параметров, характеризующих результаты таких исследований;
- многокритериальный поиск сведений в базе данных;

– просмотр внесенной в базу данных информации об КИ БЭ ЛП с адаптивным дизайном.

Подбор материалов в базе данных осуществлен по следующим критериям:

- Международные непатентованные наименования малоизученных лекарственных препаратах;
- лекарственная форма;
- количество добровольцев, участвующих в КИ БЭ с адаптивным дизайном;
- тип адаптивного дизайна;
- зависимость приема препаратов от приема пищи;
- использованные значения CV_{intra} и обоснование его выбора;
- расчетные значения CV_{intra} по результатам 1-й фазы исследования;
- значения 90% ДИ с уровнем значимости $\alpha=0,05$; мощность исследования после проведенной 1-й фазы;
- значения 94,12% ДИ с уровнем значимости $\alpha=0,0294$ при мощности исследования менее 80%;
- необходимость и результаты объединенных фаз исследования.

Цели создания

Анализ вариабельности: Оценка CV_{intra} на первом этапе для перерасчета размера выборки при мощности $<80\%$, используя алгоритмы методов В и С ($\alpha=0.0294$).

Оптимизация дизайна: Выявление частоты остановки исследования после этапа 1 и влияния масштабирования границ (σ_{WR} , $Q2/\sigma_0$) на биоэквивалентность.

Методологическая база: Сбор реальных данных из перекрестных (2×2) дизайнов для рекомендаций по планированию. База обеспечивает ретроспективный анализ для повышения эффективности будущих исследований и контроля ошибки I рода.

3.3.2. Использование результатов исследований базы данных

Используя систематизированные значения CV_{intra} базы данных [44], возможно рассчитать размер выборки для КИ БЭ (Таблица 25).

1. Формула расчета размера выборки для перекрестного дизайна с данными CV_{intra} :

Для расчета размера выборки n в перекрестном (кроссоверном) дизайне КИ БЭ с заданным CV_{intra} используется формула [37]:

$$n = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^2 * 2 * CV^2_{intra}}{\Delta^2}$$

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.

В КИ БЭ обычно используют значение дельты в пределах 0,20 (или 20%), что соответствует допуску 80–125% для пределов ДИ отношения геометрических средних параметров (AUC, C_{max}). Это стандартные пределы БЭ, признанные регуляторными органами (ЕМА, FDA, ЕАЭС) для большинства препаратов. Для препаратов с узким терапевтическим диапазоном пределы могут сужаться, например, до 90–111% (соответственно дельта около 0,10 или 10%), чтобы обеспечить более строгий контроль фармакокинетических параметров.

Таким образом, при расчетах размера выборки для КИ БЭ чаще всего $\Delta=0.20$ $\Delta=0.20$ для обычных препаратов, а для препаратов с узким терапевтическим индексом — около 0.10.

Данная формула обеспечивает мощность 80–90% для доказательства БЭ по логарифмированным параметрам (AUC, C_{max}), с округлением *n* вверх до ближайшего целого.

2. Формула расчета размера выборки для параллельного дизайна с данными CV_{total}:

Формула для расчета размера выборки *n* в КИ БЭ с параллельным дизайном и заданным общим коэффициентом вариабельности (CV_{total}) [37]:

$$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 * 2 * CV^2_{total}}{2a}$$

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).

Эта формула отражает, что размер выборки зависит от вариабельности, уровня значимости, мощности и величины эффекта. Формула показывает, что увеличенная вариабельность (CV_{total}) требует большей выборки для обеспечения статистической мощности, а небольшой эффект требует большего размера выборки.

3. Формула расчета CV_{intra} с данными 90% ДИ:

Формула для расчета CV_{intra} на основе среднего квадрата ошибки (MSE) из дисперсионного анализа ANOVA логарифмированных данных:

$$CV_{intra} = \sqrt{eMSE} - 1 * 100\%$$

где MSE — средний квадрат ошибки, отражающий внутрииндивидуальную вариабельность на логарифмической шкале.

Если известен 90% ДИ, то можно рассчитать MSE по формуле:

$$MSE = \frac{(\ln(U) - \ln(L))^2}{(2 * t_{0.95, df})^2}$$

где $t_{0.95,df}$ — квантиль t -распределения для соответствующего числа степеней свободы (обычно $df=n-2$ для биоэквивалентности, где n — число субъектов).

Таблица 25 - Расчет размера выборки, используя параметры БД «Значения коэффициента вариабельности и фармакокинетических параметров лекарственных препаратов для исследования биоэквивалентности»

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}	
$n = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^2 * 2 * CV^2_{total}}{2a}$	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	
$CV_{intra} = \sqrt{eMSE} - 1 * 100\%$	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).

3.4. Работа экспертной панели по биофармацевтическим препаратам

3.4.1. Тест сравнительной кинетики растворения для лекарственных форм с немедленным высвобождением

Согласно положениям Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 85, Москва, 2016, если действующее вещество является хорошо растворимым, допускается предположение, что проблемы с биодоступностью не возникнут, если в дополнение к этому лекарственная форма быстро растворяется при физиологических значениях pH, а вспомогательные вещества не влияют на биодоступность. Напротив, если действующее вещество ограниченно растворимо или малорастворимо, фактором, лимитирующим скорость всасывания, может стать растворимость лекарственной формы. Аналогичная ситуация возникает, если вспомогательные вещества влияют на высвобождение и последующее растворение действующего вещества. В таких случаях необходимо проводить ТСКР в различных условиях с соответствующей схемой отбора проб.

Соответственно, для лекарственных препаратов немедленного высвобождения биофармацевтическая часть исследований включает следующий объем: сравнение профилей растворения исследуемого и референтного лекарственных препаратов в 3 средах – буферных растворах с pH 1,2; 4,5 и 6,8 и в среде контроля качества.

3.4.2. Тест сравнительной кинетики растворения для лекарственных форм с модифицированным высвобождением

Согласно Рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16.01.2018 № 2 «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь» [30], выделяют лекарственные формы с модифицированным высвобождением (modified release dosage forms), скорость и (или) место высвобождения действующего (действующих) вещества (веществ) которых отличаются от лекарственных форм со стандартным высвобождением при том же пути введения.

К ним относятся лекарственные формы с пролонгированным высвобождением и лекарственные формы с замедленным высвобождением (prolonged release dosage forms), характеризующиеся более медленным высвобождением, чем у лекарственных форм со стандартным высвобождением при том же пути введения.

Пролонгированное высвобождение достигается путем разработки специального состава и (или) специальной технологии производства, основанной на принципе гастрорезистентности (устойчивости к действию желудочного сока).

Согласно Правилам проведения исследований БЭ (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 85, Москва (2016)), до начала КИ БЭ необходимо с помощью теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) и количественного определения действующего вещества обосновать выбор серии референтного ЛП, планируемого к изучению в исследовании БЭ.

Согласно ч. VI Приложения 10 Правил проведения исследований БЭ (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных

препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 85, Москва (2016)) [31] для подтверждения БЭ ЛП с модифицированным высвобождением требуются: а) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного ЛП, проводимое натощак; б) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного ЛП, проводимое после приема очень жирной пищи; в) исследование с многократным дозированием исследуемого и референтного ЛП. Проведение исследования с многократным дозированием требуется во всех случаях возникновения накопления (кумуляции).

3.4.2.1. Тест сравнительной кинетики растворения для препаратов с кишечнорастворимой оболочкой

Согласно ЕАЭС (Фармакопея Евразийского Экономического Союза, 2020 г.; р.2.1.9.3.) и Европейской Фармакопеи [126]:

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).

Помимо этого, рациональным и обоснованным, согласно мнению Европейского регулятора – ЕМА (Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers) [120], 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 - рН-6,8 (в течение 45 мин) [120].

3.4.2.2. Тест сравнительной кинетики растворения для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением

Объем исследований ТСКР ЛП в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением включает в себя исследования в следующих средах растворения: физиологические рН -1,2; 4,5 и 6,8 и среда НД. Необходимо обоснование количества точек (не менее 3 точек):

1) ранняя временная точка для исключения демпинга дозы и (или) установления характеристик нагрузочной (начальной) дозы (обычно от 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 ($Q = 80\%$). Если максимальное количество растворенного вещества составляет менее 80%, то последней временной точкой должно быть время достижения профилем растворения своего плато.

Среды растворения, рН (обычно в диапазоне рН 1,0–7,5, при необходимости до рН 8,0. Условия ТСКР согласно Решению 85 с корректировкой на модифицированную лек форму. Среды растворения, физиологические рН -1,2 4,5 и 6,8 и среда НД [31].

3.4.2.3. Тест сравнительной кинетики растворения в спиртовых растворах

Для всех ЛС с модифицированным высвобождением необходимо предоставление ТСКР в спиртах. При проведении данного ТСКР необходимо: использовать оптимальные аппараты и скорости перемешивания; предоставлять данные о растворении от 12 единиц дозирования; проводить исследования в нескольких точках для получения полного профиля растворения; концентрации спирта: 0,5; 20 и 40%; среда растворения – 0,1 N HCL (pH -1,2) + спирт 0,5; 20 и 40% и в среде НД; в случае, если среда 0,1 N HCL (pH -1,2) не обеспечивает растворение субстанции, проводить ТСКР в среде НД с добавлением спирта в соответствующих концентрациях; время исследования – 2 часа; оценку эквивалентности профилей проводить (используя результаты в среде без этанола в качестве сравнения) – согласно положениям Приложения № 5 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [31].

3.4.2.4. Результаты сравнительной кинетики растворения железа фумарат + фолиевая кислота, капсулы с пролонгированным высвобождением

ТСКР показывает сравнительное высвобождение из лекарственной формы активного вещества в физиологических средах и среде контроля качества. ТСКР, проведенный для лекарственного средства Ферре-таб комп., подтверждает, что профиль высвобождения соответствует требованиям, предъявляемым к пролонгированным лекарственным препаратам.

Состав препарата Ферретаб комп.: фармацевтическая субстанция: железа fumarat + фолиевая кислота. Формы выпуска: капсулы с пролонгированным высвобождением. Дозировка: 50 мг + 0,5 мг.

Для проведения испытаний *in vitro* были выбраны следующие условия. • Аппарат: в качестве аппарата для проведения ТСКР использовалась лопастная мешалка, так как она считается наиболее подходящей для составов с пролонгированным высвобождением, согласно требованиям статьи 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms Европейской фармакопеи [31, 126, 288, 289]

Скорость вращения мешалки: испытания проводили при трех различных скоростях вращения лопастей: 50, 100 и 150 об/мин.

- Среда растворения: выбор исследуемой среды основан на опубликованных в литературе данных по железу fumaratu, которые продемонстрировали, что можно использовать только кислую исследуемую среду, поскольку растворимость железа fumarата при более высоком pH недостаточна для поведения теста:

- а) согласно «Руководству по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь», при изучении лекарственного препарата с модифицированным высвобождением необходимым условием является pH 1,0–7,5 или 8. Исследование проведено с желудочным соком без пепсина, pH около 1,2, ионная сила около 0,1 М, согласно рекомендациям USP United States Pharmacopeia & NF (Formulary National) [288, 289];

- б) 0,1 М раствор HCl.

- Объем: 900 мл.

- Температура: $37 \pm 0,5$ °C.

- Время отбора образцов: через 1, 2, 4 и 8 часов.

- Определение: система для испытания на растворение состояла из прибора Erweka модели DT 6 R и двухлучевого спектрофотометра Shimadzu UV-150-02 (Shimadzu), длина волны 520 нм. Образцы отбирали вручную в указанные временные интервалы. Количественное определение Fe²⁺ проводили методом

фотометрического определения железа в растворе исследуемого образца в соответствии с рекомендациями Iron analysis reagent formulation Hach C.C. [289].

Результаты проведения ТСКР представлены в Таблице 26.

Выбранные точки отбора проб демонстрируют, что 1-я временная точка (1 час) указывает на установление нагрузочной дозы железа порядка 30% растворенного вещества. Во 2-й точке (2 часа) высвобождается около 50% растворенного вещества, что соответствует форме профиля растворения. В последней точке (8 часов) регистрируется большая часть растворенного вещества, что составляет более 80%.

Таблица 26 - Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата Ферретаб комп

Скорость вращения лопастей	Часы	Количество высвободившегося железа фолината, %						Среднее значение, %	CV, %
		1	2	3	4	5	6		
Исследуемая среда: желудочный сок без пепсина (pH 1,2)									
50 об/мин	1	31,0	30,4	30,4	30,4	30,4	30,4	30,5	0,8
	2	43,9	43,9	47,8	43,3	43,9	43,3	44,4	3,9
	4	64,2	63,5	65,3	63,5	64,2	63,5	64,0	1,1
	8	85,5	84,4	86,7	86,0	83,3	83,8	85,0	1,6
100 об/мин	1	31,0	32,7	33,2	32,7	33,8	32,7	32,7	2,9
	2	44,5	48,4	47,3	48,4	47,8	46,2	47,1	3,2
	4	63,5	68,0	68,0	67,5	68,0	68,0	67,2	2,7
	8	85,5	92,3	93,4	88,3	90,0	93,4	90,5	3,5
150 об/мин	1	37,2	32,0	33,8	34,3	36,0	33,2	34,4	5,5
	2	46,7	49,5	65,8	52,3	60,2	52,3	54,5	13,1
	4	74,8	72,5	73,2	76,5	76,5	75,4	74,8	2,2
	8	94,5	95,7	96,2	101,3	101,3	101,3	98,4	3,3
Исследуемая среда: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (pH 4,5)									
50 об/мин	1	31,5	32,0	31,5	33,2	32,0	32,0	32,0	1,9
	2	46,2	46,7	46,7	46,2	49,5	46,7	47,0	2,7
	4	63,5	65,3	64,2	64,2	66,4	64,7	64,7	1,6
	8	85,0	85,0	86,0	85,5	88,3	85,5	85,9	1,4
100 об/мин	1	32,7	32,0	32,0	32,7	33,2	32,7	32,6	1,4
	2	46,7	47,3	46,2	47,3	47,3	47,8	47,1	1,2
	4	65,3	66,4	66,4	68,0	67,5	69,2	67,1	2,1

Продолжение Таблицы 26

	8	91,2	91,7	92,8	93,4	94,0	95,7	93,1	1,8
150 об/мин	1	34,9	36,5	35,5	36,5	35,5	35,5	35,7	1,8
	2	51,2	53,5	52,3	54,0	52,9	52,9	52,8	1,8
	4	72,5	74,3	72,0	75,4	73,2	73,2	73,4	1,7
	8	96,8	101,8	97,9	102,4	97,3	98,5	99,1	2,4

Полученные результаты согласуются с требованиями спецификации ЛП с пролонгированным высвобождением, указанными в Рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16.01.2018 № 2 [30].

Согласно Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [31], рекомендованная скорость вращения для лопастной мешалки составляет обычно 50 об/мин, для корзинки – обычно 100 об/мин. При тестировании различных скоростей вращения мешалки установлено, что высвобождение железа фумарата возрастало с увеличением скорости вращения. Испытания при скорости вращения 50 об/мин показали недостаточное движение таблеток. При скорости вращения 100 об/мин минитаблетки во время испытания находились в плавном, но непрерывном движении. Скорость вращения 150 об/мин оказалась слишком интенсивной и менее дискриминационной, при этом значительно повышалось значение коэффициента вариации (CV) – до 13,1, что превышает допустимые пределы в 10%, согласно положениям Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Полученные результаты доказывают важность корректного выбора условий проведения испытания, в том числе скорости вращения мешалки, для уменьшения возможного принудительного растворения и повышения вариабельности

полученных результатов или, наоборот, недостаточного растворения. Согласно полученным профилям высвобождения, изученный препарат с пролонгированным действием сохраняет характеристики высвобождения активного вещества в течение 8 часов независимо от среды растворения (желудочный сок без пепсина, pH 1,2, или 0,1 М раствор HCl, pH 1). Коэффициент вариации определяется как отношение стандартного отклонения к среднему значению, выраженное в процентах. Низкий CV указывает на то, что точки данных тесно сгруппированы вокруг среднего значения. Низкий CV свидетельствует о надежности результатов (Таблица 26, рисунок 13).

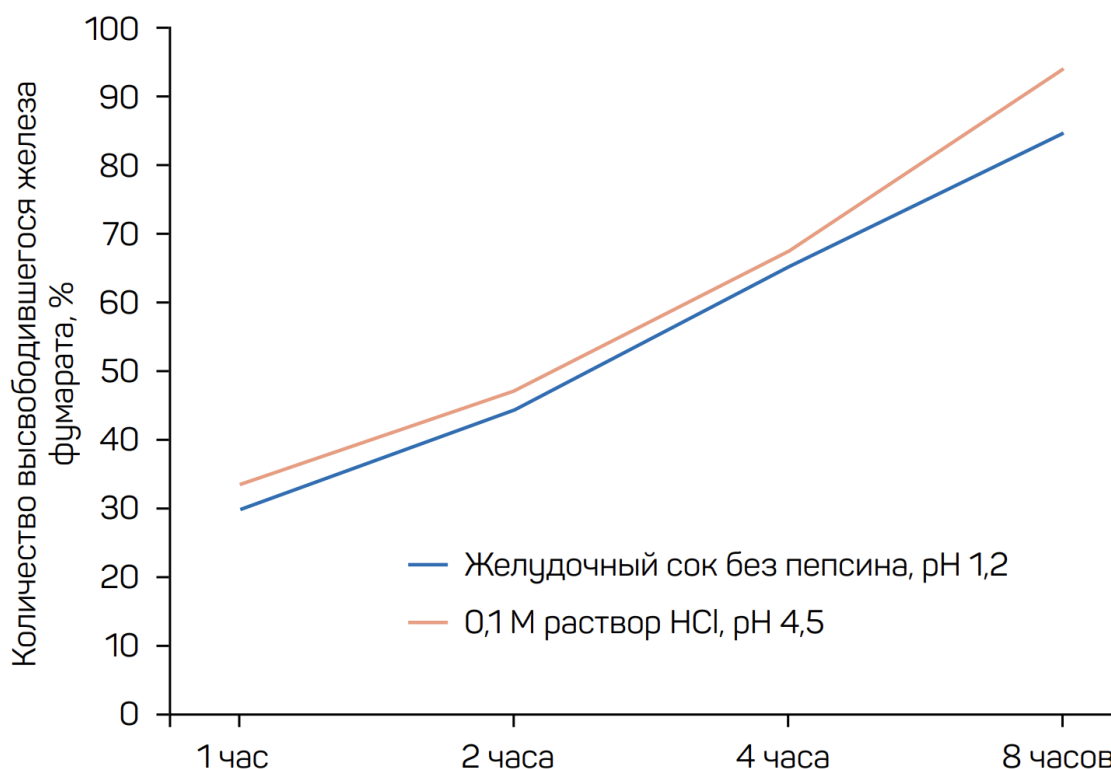


Рисунок 13 - Результаты теста сравнительной кинетики растворения in vitro препарата Ферретаб комп. (100 об/мин)[47]

3.4.3. Данные исследований кинетики растворения *in vitro*, как предиктор потенциальной не биоэквивалентности лекарственных препаратов

Для сравнения профилей растворения необходимо оценивать фактор подобия f_2 , который более информативен для препаратов I класса по БКС и, при определенных обстоятельствах, для препаратов III класса [84]. При невыполнении критериев применения f_2 , необходимо использовать другие альтернативные методы. Значение f_2 между 50 и 100 предполагает, что два профиля растворения подобны [31, 121, 153].

При предположении, что профили растворения *in vitro* будут отражать кинетику препарата, изученную *in vivo*, можно сделать следующие выводы. Фактически, соответствие критерию приемлемости на уровне 50 не является хорошей предпосылкой для начала клинической части исследования. Лучшим вариантом является значение f_2 более 80, но результат в пределах 70–80 также можно считать хорошим. Значение f_2 ниже 70 увеличивает риск неудачи исследования БЭ. Низкое значение f_2 может быть ключом к рассмотрению двухэтапного дизайна [172].

Если неопределенность относительно формы препарата велика, можно рассмотреть двухэтапный дизайн. Отсутствие опубликованных отчетов об оценке профилей растворения может означать отсутствие информации о внутрисубъектной изменчивости и о максимальной концентрации для данной дозы или формы препарата. В этом случае двухэтапный дизайн может быть альтернативой пилотному исследованию.

3.5. Клинические исследования препаратов, содержащих ионы магния

КИ для изучения фармакокинетики ЛП, содержащих ионы магния, были проведены с участием добровольцев: исследование сравнительной биодоступности и БЭ магния цитрата и исследование сравнительной фармакокинетики магния оротата; и с участием пациентов - терапевтическая эквивалентность (не меньшая эффективность) по фармакокинетической конечной точке (равновесная концентрация магния в эритроцитах) у пациентов с гипомagneмией. Схематическое изображение исследований фармакокинетики ЛП, содержащих ионы магния представлено на рисунке 14.



Рисунок 14 - Схематическое изображение популяции в исследованиях фармакокинетики ЛП, содержащих ионы магния

3.5.1. Исследование сравнительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов магния цитрата

В исследовании 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 $70,1 \pm 1,65$ кг и с ИМТ- $22,8 \pm 0,24$ кг/м² [11, 106] (Таблица 27). Расчет размера выборки подробно описан в Главе 2.

Таблица 27 - Демографические, антропометрические данные добровольцев, включенных в исследование

	Пол		Возраст	Рост	Вес	ИМТ
	Мужчины	женщины				
<i>Mean</i>	28	12	26,3	174,6	70,1	22,8
<i>SD</i>	-	-	1,07	1,4	1,65	0,24
<i>Min</i>	-	-	18	160	50	19,5
<i>Max</i>	-	-	45	194	90	24,9

Добровольцы были рандомизированы в 2 группы, в соотношении 1:1. 20 добровольцев принимали однократно сначала исследуемый препарат Магнелис В6 форте, спустя 7 дней, — референтный препарат Магне В6® форте, в другой группе препараты принимались в обратном порядке. Состав изучаемых препаратов подробно описан в Таблице 12, Глава 2.

Согласно, нормативным документам [31, 81, 121] для того, чтобы описать фоновое содержание магния, схема отбора образцов крови должна быть дополнена либо отбором 2–3 образцов до приема ЛП, либо требуется регулярно определять его концентрацию в течение 1–2 дней до приема ЛП.

Для получения максимально точной оценки эндогенного уровня в данном исследовании определяли эндогенные концентрации в тех же точках, в которых оценивалась концентрация после приема исследуемых ЛП. То есть схема отбора

крови для оценки эндогенного уровня полностью совпадала со схемой отбора крови после приема ЛП.

В первые сутки добровольцам устанавливали катетеры и без приема препарата отбирали пробы крови для определения эндогенного фона во всех точках фармакокинетической кривой: 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8 и 12 ч. Обоснование схемы отбора проб крови описана в Главе 2.

На следующий день у добровольцев натощак производили забор крови в точке контроля 0 (до приема препарата), а затем добровольцы принимали 2 таблетки одного из препаратов цитрата магния, запивая 200 мл негазированной деминерализованной воды. Стандартизация диеты для добровольцев описана в Главе 2.

В дальнейшем отбор крови осуществлялся через временные промежутки, аналогичные для изучения эндогенного фона. Биоаналитическая методика определения концентрации магния в плазме крови добровольцев описана в Главе 2.

Был предусмотрен пересчет фармакокинетических параметров с учетом эндогенного уровня: так из значений концентраций, полученных в каждой точке фармакокинетической кривой, вычиталось значение эндогенного уровня магния, полученные в той же точке фармакокинетической кривой, но до приема ЛП.

Диапазоны для сывороточного магния во всем мире варьируются [27, 239, 241, 246].

Было проведено сравнение значений концентраций магния, полученных во всех точках фармакокинетической кривой (15 точек) и полученных в 3-х точках кривой. Результаты средних значений концентрации фонового содержания магния ($\text{Mean} \pm \text{SD}$, Mediana (IQR Q1-Q3)) в изучаемых группах представлены в Таблице 28. Так как группы были независимые, с распределением, отличным от нормального, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

Анализируя данные таблицы 28, можно сделать вывод, что для получения точного значения средней концентрации эндогенного содержания магния в крови

добровольцев недостаточно трех точек взятия крови. Так, отсутствуют статистически значимые различия между значениями концентраций магния в изучаемых группах, полученными в трех точках взятия крови. Если сравниваются значения концентрации эндогенного содержания магния, полученные во всех точках фармакокинетической кривой (15 точек) между изучаемыми независимыми группами, используя непараметрический критерий Манна-Уитни, отмечаются статистически значимые различия ($p=0,009$).

Таблица 28 - Значения концентрации фонового содержания магния в цельной крови (мкг/мл) (Mean $\pm$ SD, Mediana (Q1-Q3)) в изучаемых группах добровольцев

С, мкг/мл	Исследуемый препарат		Препарат сравнения		p-value тест Манна Уитни
	(Mean $\pm$ SD)	Mediana (Q1-Q3)	(Mean $\pm$ SD)	Mediana (Q1-Q3)	
Значения по трем точкам	19,09 $\pm$ 0,19	19,02 (18,95–19,3)	19,09 $\pm$ 0,15	19,1 (18,95–19,24)	1,0
Значения по всем точкам	19,22 $\pm$ 0,2	19,21 (18,91–19,57)	18,94 $\pm$ 0,32	18,94 (18,2–19,38)	0,009*
Примечание: * статистически значимое отличие.					

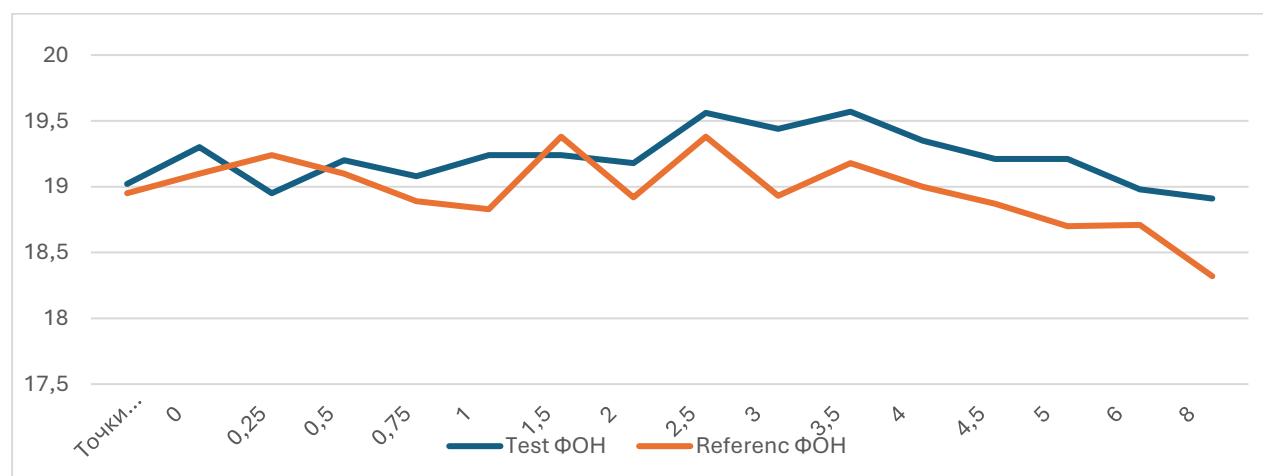


Рисунок 15 - Фоновые (Эндогенные) значения концентрации магния (мкг/мл) при приеме изучаемых препаратов во всех точках забора крови

Следует отметить, что различные значения концентрации эндогенных значений магния наблюдались как в разных точках фармакокинетической кривой, так и в разных группах что представлено на рисунке 15.

Выбор конечных точек в КИ БЭ цитрата магния описан в Главе 2.

Вычисленные фармакокинетические параметры, скорректированные с учетом значений эндогенного фона, представлены в Таблице 29.

Таблица 29 - Фармакокинетические параметры магния после приема изучаемых препаратов

Фармакокинетический параметр	C _{max} , мкг/мл		T _{max} , ч		AUC _{0-t} , мкг*ч/мл	
	Исследуемый	Сравнения	Исследуемый	Сравнения	Исследуемый	Сравнения
Mean	4,22	4,24	2,59	2,76	20,41	19,87
GMean	4,12	4,13	2,5	2,65	19,65	19,53
SD	0,96	0,98	0,71	0,79	6,81	3,73
CV _{intra}	22,66	23,07	27,19	28,76	33,34	18,79

В соответствии с Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» [31] основные параметры фармакокинетики C_{max}, AUC(0-t), были прологарифмированы (для всех показателей использовался натуральный логарифм), после чего с полученными значениями логарифмов оперировали как с выборкой нормально распределенных случайных величин. Логарифмически преобразованные параметры использовались при дисперсионном анализе (ANOVA), с помощью которого были оценены значения остаточной (внутрииндивидуальной) вариации (*CV intra*) основных параметров фармакокинетики AUC(0-t) и C_{max}; были получены точечные оценки отношений средних геометрических (f' , f'') и рассчитаны их двусторонние 90% доверительные интервалы. Полученные значения представлены в Таблице 30.

Таблица 30 - Параметры биоэквивалентности изучаемых препаратов магния

ФК параметр	90% доверительный интервал для μ_T/μ_R	Отношение средних геометрических (μ_T/μ_R)	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности $CV\ intra, \%$	Диапазон биоэквивалентности
C _{max}	0,906-1,095	1,001	48%	80–125%
AUC ₀₋₁₂	0,910-1,114	1,012	35%	80–125%

Рассчитанные значения 90% доверительных интервалов находились в пределах допустимых значений 80 – 125 % [31, 81, 121, 147, 154], 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 магния к высоковариабельным.

3.5.2. Исследование сравнительной фармакокинетики препаратов магния оротата

Для изучения сравнительной фармакокинетики ЛП магния оротата были проведены исследование с участием здоровых добровольцев и с участием пациентов с гипوماгнемией [106], методология исследования представлена на рисунке 16.



Рисунок 16 - Схематическое изображение методологии исследования фармакокинетики ЛП, содержащих ионы магния оротата

3.5.2.1. Исследование сравнительной фармакокинетики магния оротата у добровольцев

В исследовании приняло участие 20 добровольцев, 12 мужчин и 8 женщин в возрасте 18-45 лет (средний возраст 38.5 ± 4.5 лет) [106]. Данные добровольцев представлены в Таблице 31.

Добровольцы были рандомизированы в соотношении 1:1. Добровольцы принимали однократно препарат Магнерот, содержащий 500 мг соли магния оротата (1 таблетка), через 1 неделю те же добровольцы принимали однократно препарат Орокамаг, содержащий 125 мг соли магния оротата и 1250 мг калия оротата (принимали 2 капсулы). Состав изучаемых препаратов подробно описан в Таблице 12, Глава 2. Стандартизация диеты для добровольцев описана в Главе 2.

Забор крови (сыворотка) проводился из кубитальной вены в количестве 5 мл непосредственно перед приемом препаратов и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 10 час после приема препарата. Обоснование схемы отбора проб крови описана в Главе 2. Биоаналитическая методика определение концентрации магния в плазме крови добровольцев описана в Главе 2.

Таблица 31 - Демографические, антропометрические данные добровольцев, включенных в исследование

	Пол		Возраст	Рост	Вес	ИМТ
	мужчины	женщины				
Mean	12	8	38,5	176.24	70.27	22.58
SD	-	-	4,5	5.85	5.33	1.03
Min	-	-	34	164.00	55.60	20.10
Max	-	-	43	188.00	80.80	24.20
Median	-	-		175.50	70.35	22.70

Эндогенное значение содержания магния в сыворотке крови и динамика изменения содержания магния в сыворотке крови добровольцев после однократного применения препаратов магния оротата и комбинации магния оротата с калием оротатом представлена в Таблице 32.

Таблица 32 - Динамика изменения содержания ($M \pm m$) магния (ммоль/л) в сыворотке крови добровольцев

Точки забора крови		Магния оротат		Магния оротат +калия оротат	
		Концентрация	$\Delta\%$	Концентрация	$\Delta\%$
Эндогенный уровень		0.81±0.09	-	0.80±0.05	-
После приема препаратов	0,5	0.81±0.08	-	0.82±0.06	2.5
	1	0.9±0.08	11.11	0.87±0.05	8.75
	1,5	0.91±0.07*	12.34	0.89±0.05*	11.25
	2	0.9±0.06	11.11	0.84±0.04	5
	3	0.85±0.08	4.9	0.83±0.06	3.75
	4	0.85±0.05	4.9	0.84±0.05	5
	6	0.84±0.04	3.7	0.83±0.06	3.75
	8	0.82±0.05	1.23	0.84±0.05	5

Продолжение Таблицы 32

	10	0.83±0.05	2.46	0.83±0.07	3.75
Примечание: *p>0.05. сравниваемые группы зависимые - сравнение средних показателей 2-х связанных выборок проводилось с использованием парного t-критерия Стьюдента (paired Student's t-test).					

В исходной точке концентрация магния, перед приемом добровольцев изучаемых препаратов магния была высокой и сопоставимой.

Была получена незначительная разница между эндогенным уровнем и экзогенным уровнем магния после приема ЛП. Это связано с высоким эндогенным содержанием магния и, как следствие, недостаточной чувствительностью аналитической методики для полученной концентрации.

В течение первого получаса практически не произошло изменения содержания уровня магния в сыворотке крови добровольцев. В точке 1 час отмечается субмаксимальное значение содержания магния. Максимальная концентрация отмечена в точке 1.5 часа после приема обоих изучаемых препаратов, однако, достигнутая величина C_{max} статистически значимо не превышает величину исходного значения содержания магния в сыворотке крови добровольцев. В точке 3 часа отмечается сохранение субмаксимального значения величины концентрации. Наибольшее изменение величины значения концентрации в $\Delta\%$ отмечено в точках 1, 1.5 и 2 часа при приеме магния оротата и в точках 1, 1.5 при приеме магния оротата и калия оротата. На протяжении дальнейшего периода исследования в точках 4, 6, 8, 10 и 12 часов отмечается постепенное незначительное снижение величины концентрации магния в сыворотке крови, однако во всех точках величина значения концентрации магния превышает исходное значение.

Выбор конечных точек в данном клиническом исследовании магния оротата описан в Главе 2. Средние значения основных фармакокинетических параметров (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-10}) магния при приеме добровольцами изучаемых препаратов, сопоставимы и не отличаются по основным фармакокинетическим параметрам (Таблица 33).

Результаты данного исследования демонстрируют сопоставимую фармакокинетику изучаемых препаратов и сопоставимую биодоступность магния.

Таблица 33 - Основные фармакокинетические параметры после приема магния добровольцами в виде различных соединений

$M \pm m$	$C_{\max}$ ммоль/л	$AUC_{\text{ммоль}^* \text{ч/л}}$	$T_{\max}$ ч
Магния оротат	0.91 ± 0.07	8.46 ± 0.4	1.5
Магния оротат и калия оротат	0.89 ± 0.05	8.38 ± 0.5	1.5

3.5.2.2. Терапевтическая эквивалентность по фармакокинетической конечной точке у пациентов с гипوماгнемией

В исследовании приняло участие 62 пациента ХСН I-III ФК (ХСН I-III ФК по классификации NYHA), с подтвержденным дефицитом магния, в возрасте от 40 до 79 лет [106]. Данные пациентов представлены в Таблице 34. Определение уровня магния в эритроцитах пациентов, включенных в исследование, на скрининге показало, что у больных наблюдается снижение уровня магния в эритроцитах до $1,24 \pm 0,23$ ммоль/л при нижней границе нормы 1,65 ммоль/л [241].

В исследование включались стационарные и амбулаторные больные ХСН I–III ФК. Расчет размера выборки подробно описан в Главе 2.

Пациенты были разделены на 2 группы. 1 группа: 30 пациентов принимали в составе комбинированной терапии оротат магния по 500 мг (1 таблетка) 3 раза в день (суточная доза 1500 мг магния), в течение 8 недель; 2 группа: 32 пациента принимали в составе комбинированной терапии 125 мг оротата магния и 125 мг оротата калия (4 капсулы) 3 раза в день (суточная доза 1500 мг магния), в течение 8 недель. Состав изучаемых препаратов подробно описан в Таблице 12, Глава 2.

Таблица 34 - Демографические, антропометрические данные пациентов, включенных в исследование

Показатели	1 группа (оротат магния)		2 группа (оротат магния и оротат калия)		p
	N	%	n	%	
Количество больных	30	100	32	100	
Мужчины	21	70.0	20	62.5	<0.05
Женщины	9	30.0	12	3.5	<0.05
Средний возраст, лет	59.7±10.2		58.9 ±8.8		<0.05
Анамнестическая 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	60.0	14	43.8	
I ФК	5	16.7	3	9.4	
II ФК	8	26.7	8	25.0	<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	70.0	25	78.1	<0.05
	8	26.7	10	31.3	<0.05
Наджелудочковая экстрасистолия	8	26.7	11	34.4	<0.05
	6	20.0	5	15.6	<0.05
	2	6.7	6	18.8	>0.05
одиночная					
парная					
АГ	25	83.3	27	84.4	<0.05

Согласно позиции многих исследователей [142, 181-183, 185, 246], магний является преимущественно внутриклеточным элементом, и концентрация магния в эритроцитах может дать раннее указание на дефицит магния [59], с целью мониторинга его уровня была выбрана методика определения содержания магния в эритроцитах.

Определение уровня магния в эритроцитах наблюдаемых пациентов до начала приема магнийсодержащих препаратов показало, что у пациентов с ХСН наблюдается снижение уровня магния в эритроцитах до $1,24 \pm 0,23$ ммоль/л при нижней границе нормы 1,65 ммоль/л (гипомагниемия) (Таблицы 35, 36).

Таблица 35 - Динамика содержания магния (ммоль/л) в эритроцитах больных ХСН с дефицитом магния на фоне курсового применения препарата магния оротат в течение 8 недель ($M \pm m$)

		Эндогенный уровень	2 недели приема препарата		4 недели приема препарата		6 недель приема препарата		8 недель приема препарата	
		ммоль/л	ммоль/л	Δ%	ммоль/л	Δ%	ммоль/л	Δ%	ммоль/л	Δ%
Всего больных – 30		1,25±0,19	1,60±0,19	28	1,81±0,26	44,8	2,04±0,20*	63,2	2,08±0.21	66,4
ФК ХСН	ХСН I–II ФК – 10	1,33±0,21	1,63±0,16	22,5	1,83±0,18	37,6	2,14±0,23*	60,9	2,15±0,23*	61,6
	ХСН III ФК – 20	1,27±0,17	1,74±0,20	42,5	1,76±0,14	38,5	1,97±0,16*	55,2	2,05±0,16*	61,4
Количество пациентов с нарушениями сердечного ритма	Мерцательная аритмия - 11	1,17±0,14	1,42±0,14	21,3	1,90±0,21	52,3	2,09±0,14*	78,6	2,1±0,19*	79,4
	ЖЭС -21	1,24±0,16	1,52±0,22	22,5	1,72±0,16	38,7	2,15±0,17*	73,4	2,1±0,14*	69,35
	НЖЭС- 8	1,29±0,20	1,73±0,17	34,1	1,87±0,16	44,9	1,89±0,14*	46,5	1,98±0,17*	54,4
Примечание: *статистически значимо по сравнению с исходным значением										

Таблица 36 - Динамика содержания магния (ммоль/л) в эритроцитах больных ХСН с дефицитом магния на фоне курсового применения препарата магния оротат и калия оротат в течение 8 недель ($M \pm m$)

		Эндогенный уровень	2 недели приема препарата		4 недели приема препарата		6 недель приема препарата		8 недель приема препарата	
		ммоль/л	ммоль/л	Δ%	ммоль/л	Δ%	ммоль/л	Δ%	ммоль/л	Δ%
Всего 32 больных		1,24±0,13	1,59±0,21	28,2	1,78±0,28	43,5	2,10±0,27*	69,35	2,14±0,27*	72,6
ФК ХСН	ХСН I–II ФК – 10	1,35±0,22	1,71±0,21	26,6	1,81±0,23	34,07	2,05±0,21*	51,85	2,11±0,31*	56,3
	ХСН III ФК – 22	1,12±0,22	1,54±0,25	37,5	1,75±0,25	56,25	2,12±0,25*	89,28	2,13±0,29*	90,17
Количество пациентов с нарушениями сердечного ритма	Мерцательная аритмия - 14	1,14±0,20	1,49±0,30	30,7	1,67±0,22	46,5	2,09±0,24*	83,3	2,11±0,21*	85,08
	ЖЭС -25	1,27±0,23	1,51±0,18	18,8	1,80±0,21	41,73	2,11±0,22*	66,14	2,14±0,22*	68,5
	НЖЭС- 11	1,32±0,22	1,74±0,26	31,8	1,85±0,26	40,15	2,17±0,27*	64,4	2,2±0,25*	66,7
Примечание: *статистически значимо по сравнению с исходным значением										

Сравниваемые группы являлись зависимыми выборками, поэтому сравнение средних показателей 2-х связанных выборок (сравнение проводилось с исходным значением) проводилось с использованием парного t-критерия Стьюдента (paired Student's t-test).

Через 2 недели курсового применения исследуемых препаратов отмечено сопоставимое увеличение содержания магния в эритроцитах крови обследованных пациентов практически до уровня нижней границы нормальных величин. В группе пациентов, принимавших магния оротат - до $1,60 \pm 0,19$ ммоль/л (Таблица 35), в группе пациентов, принимавших магния оротат и калия оротат - до $1,59 \pm 0,21$ ммоль/л (Таблица 36) (норма 1,65 ммоль/л).

Через 4 недели лечения у пациентов всех групп, отмечено содержание магния в эритроцитах крови в пределах физиологической нормы: в группе пациентов, принимавших магния оротат - $1,81 \pm 0,26$ ммоль/л (Таблица 35); в группе пациентов, принимавших магния оротат и калия оротат - $1,78 \pm 0,28$ ммоль/л (Таблица 36).

Через 6 недель терапии отмечено статистически значимое по отношению к исходному состоянию увеличение содержания магния в эритроцитах с $1,25 \pm 0,19$ до $2,04 \pm 0,20$ ммоль/л ($p > 0.05$), а к концу восьмой недели терапии статистически достоверное увеличение до 2,08 ммоль/л ($p > 0.05$) (Таблица 35). В группе пациентов, принимавших магния оротат и калия оротат - с $1,24 \pm 0,23$ до $2,10 \pm 0,27$ ммоль/л к 6 недели ($p > 0.05$) и до $2,14 \pm 0,27$ ммоль/л к 8 неделе ($p > 0.05$) (Таблица 36).

Таким образом, статистически значимое увеличение содержания магния в эритроцитах крови на фоне курсового приема препаратов, содержащих магния оротат и магния оротат с калия оротат происходило к 6 недели терапии. В период с 6 по 8 неделю терапии не происходило значимых изменений содержания магния в эритроцитах у наблюдаемых пациентов.

На основании проведенных исследований сравнительной фармакокинетики препаратов магния можно сделать вывод, что предпочтительными исследованиями для данной категории препаратов являются: либо исследование сравнительной

биодоступности, с оценкой эндогенного уровня магния во всех точках фармакокинетической кривой, либо проведение терапевтической эквивалентности по фармакокинетической конечной точке (равновесная концентрация магния в эритроцитах) у пациентов с гипوماгнемиями. Построение модели линейной регрессии взаимосвязи фоновой концентрации магния и концентрации после приема изучаемых препаратов может рассматриваться как один из возможных прогностических факторов, используемый для оценки биодоступности ЛП, содержащих соли магния [70, 86].

В отношении достижения ПКТ – «частота достижения физиологического уровня содержания магния в эритроцитах крови» (1,65–2,65 ммоль/л) по результатам лечения пациентов с исходной гипوماгнемией к Визиту 5 (8 недель терапии), результаты представлены в Таблицах 37 и 38.

В группе пациентов, принимавших магния оротат, частота достижения физиологического уровня содержания магния в эритроцитах крови к 8 недели терапии составила - 98,5 %; в группе пациентов, принимавших магния оротат с калия оротат – 94,3%. Разница в частоте достижения ПКТ 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 магния.

Варианты исследования фармакокинетики препаратов магния у здоровых добровольцев и пациентов с гипوماгнемией представлены на рисунке 17.

Таблица 37 - Частота достижения физиологического содержания магния (ммоль/л) в эритроцитах больных ХСН с дефицитом магния на фоне курсового применения препарата магния оротат к 8 недели терапии ($M \pm m$)

		Эндогенный уровень	8 недель приема препарата					
		ммоль/л	ммоль/л	Δабс	Δ%	Прирост п.п.	p-value	Доля пациентов, % с N содержанием магния
Всего больных – 30		1,25±0,19	2,08±0.21	+0,83	+66,4%	+96,2	<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%	+90,7	<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%	+98,1	<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%	+98,9	<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%	+99,4	<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%	+93,8	<0,0001	97,4%
Примечание: *статистически значимо по сравнению с исходным значением, п.п.- процентных пунктов								

Таблица 38 - Частота достижения физиологического содержания магния (ммоль/л) в эритроцитах больных ХСН с дефицитом магния на фоне курсового применения препарата магния оротат и калия оротат к 8 недели терапии ($M \pm m$)

		Эндогенный уровень	8 недель приема препарата					
		ммоль/л	ммоль/л	Δабс	Δ%	Прирост п.п.	p-value	Доля пациентов, % с N содержанием магния
Всего больных – 32		1,24±0,13	2,14±0,27*	+0,9	+72,6%	+89,9	<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%	+80,4	<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%	+90,7	<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%	+97,5	<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%	+92,8	<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%	+88,3	<0,0001	95%
Примечание: *статистически значимо по сравнению с исходным значением								



Рисунок 17 – Варианты исследования фармакокинетики препаратов магния у здоровых добровольцев и пациентов с гипомagneмией

3.6. Клинические исследования препаратов, содержащих ионы кальция

3.6.1. Исследования сравнительной фармакокинетики препаратов кальция по первичным фармакодинамическим конечным точкам

В исследование было включено 42 мужчины, средний возраст добровольцев составил $27,6 \pm 5,2$ лет, средний рост $176,2 \pm 5,9$ см, средняя масса тела $70,3 \pm 5,3$ кг, средний индекс массы тела $22,6 \pm 1,9$ кг/м² [17, 18, 20, 23, 219]. Данные пациентов представлены в Таблице 39. Расчет размера выборки подробно описан в Главе 2. Набор только мужчин обусловлен тем, что содержание iPTH значительно меняется под влиянием эстрогенов[49].

Таблица 39 - Демографические, антропометрические данные добровольцев, включенных в исследование

	Возраст	Рост	Вес	ИМТ
Mean	27.6	176.24	70.27	22.58
SD	5.21	5.85	5.33	1.93
Min	21.00	164.00	55.60	20.10
Max	39.00	188.00	80.80	24.20
Median	26.00	175.50	70.35	22.70

Добровольцы были рандомизированы в 2 группы, в соотношении 1:1. Схема рандомизации была сгенерирована с помощью генератора случайных чисел в соответствии с дизайном исследования. В случайном порядке 21 доброволец принимал сначала исследуемый препарат 2 таблетки «Натемилле» (1200 мг кальция и 2000 МЕ колекальциферола), а затем спустя 7 дней — препарат сравнения 2 таблетки «Кальций-Д3 Никомед Форте» (1000 мг кальция и 800 МЕ колекальциферола). В другой группе (n=21) препараты принимались в обратном порядке. Состав изучаемых препаратов подробно описан в Таблице 12, Глава 2. Прием препаратов проводился вместе с легким завтраком. Далее прием пищи

проводился в 14 часов и включал продукты со сниженным содержанием кальция. Стандартизация диеты для добровольцев описана в Главе 2. Интервал между приемами препаратов составил 7 дней.

В качестве препарата сравнения был выбран близкий по составу препарат Кальций-Д3 Никомед Форте, в связи с отсутствием в обращении препарата идентичного состава, а так же с тем, что 2 таблетки предлагаемого препарата сравнения содержат 1000 мг кальция карбоната и 800 МЕ колекальциферола, а изучаемого препарата – 1200 мг кальция карбоната и 2000 МЕ колекальциферола. Учитывая биофармацевтические свойства солей кальция, не ожидается существенной разницы в количестве абсорбированного кальция, учитывая факт более высокого содержания в изучаемом препарате колекальциферола. Сравниваемые препараты были фармацевтически альтернативными, то есть содержали одну и ту же активную часть молекулы действующего вещества, но различались дозировкой [31].

Отбор образцов крови и мочи. Забор проб крови осуществлялся в стеклянные гепаринизированные пробирки до (8 часов утра) и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 ч после приема препарата. Для облегчения заборов крови и уменьшения дискомфорта для добровольца использовались кубитальные катетеры (0-8 часов). Для каждой временной точки кровь забиралась в пробирку объемом не менее 5 мл. В течение 20 минут кровь была центрифугирована при 2500-3000 об/мин., плазма разделялась на 2 пробирки, которые замораживались при температуре не выше -25°C. Кровь для анализа содержания фосфатов, альбумина, креатинина, 25- гидрокси-D3 и интактного парат-гормона iPTH отбирали до приема препаратов и через 2 ч после приема препаратов для определения iPTH.

Перед приемом препаратов добровольцы опорожняли мочевой пузырь и, на протяжении 8 часов после приема препаратов, проводился сбор мочи.

Биоаналитическая методика определение концентрации кальция в сыворотке и моче добровольцев, а также содержание интактного парат-гормона (iPTH) описана в Главе 2.

До приема препаратов на каждом визите (визит 1 и визит 2) проведено определение у добровольцев фосфатов, альбумина, креатинина и 25-гидрокси-Д3 витамина. Все вышеперечисленные показатели у добровольцев находились в пределах нормальных величин, что представлено в Таблице 40.

Таблица 40 – Содержание фосфатов, альбумина, креатинина и 25-гидрокси-Д3 витамина до приема изучаемых препаратов на визитах 1 и 2

M±m	Фосфаты ммоль/л		Альбумин г/л		Креатинин мкмоль/л		Гидрокси-Д3 витамин мкм/л	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
	1,11	1,10	42,53	42,8	71,6	71,3	46,91	47,3
SD	0,13	0,11	3,76	2,51	14,5	12,24	11,4	10,9
Med	1,105	1,105	43,4	42,8	69,65	67,5	46,955	49,245
Min	0,87	0,89	35,8	36,6	49,7	55,9	21,89	22,06
Max	1,43	1,5	49,2	48,6	110,6	102,4	68,5	67,27
Примечание: *p>0.05. сравниваемые группы зависимые – сравнение средних показателей 2-х связанных выборок проводилось с использованием парного t-критерия Стьюдента (paired Student's t-test).								

Учитывая, высокий эндогенный уровень кальция и волнообразное колебание его после приема, в данном исследовании был предусмотрен расчет фармакокинетических параметров с учетом эндогенного уровня. Для этого, был проведен пересчет концентраций – от значения концентрации в определенной точки фармакокинетической кривой вычиталось значение уровня концентрации кальция в исходной точке (первой точке определения, время 0). Значения концентраций общего кальция сыворотки у добровольцев при приеме исследуемого и референтного препаратов с учетом и без учета исходного эндогенного уровня представлены в Таблице 41. Референтные диапазоны для сывороточного кальция составляли от 2,2 до 2,7 ммоль/л.

При анализе средних значений (M±SD) концентраций общего кальция сыворотки крови у добровольцев при приеме исследуемого и референтного препаратов в различных точках фармакокинетической кривой, с учетом исходного

эндогенного уровня, установлено, что полученные значения сопоставимы и не имеют статистически значимых отличий (Таблица 41, Рисунок 18) [125].

Таблица 41 - Средние значения ($M \pm SD$) концентраций общего кальция сыворотки (ммоль/л) у добровольцев в точках фармакокинетической кривой при приеме исследуемого и референтного препаратов (без учета и с учетом эндогенного уровня)

Время забора образцов								
Концент рация	0	0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч
Исследуемый препарат								
Без учета эндогенного уровня								
M $\pm$ SD	2,21 $\pm$ 0,18	2,3 $\pm$ 0,17	2,45 $\pm$ 0,16	2,59 $\pm$ 0,17	2,38 $\pm$ 0,17	2,36 $\pm$ 0,22	2,28 $\pm$ 0,22	2,18 $\pm$ 0,24
С учетом эндогенного уровня								
M $\pm$ SD	-	0,112 $\pm$ 0,07*	0,24 $\pm$ 0,1*	0,395 $\pm$ 0,15*	0,311 $\pm$ 0,13*	0,22 $\pm$ 0, 11*	0,17 $\pm$ 0,1*	0,12 $\pm$ 0,07*
Med	-	0,1	0,21	0,4	0,31	0,17	0,14	0,09
Min/ Max	-	0/0,3	0,02/0, 71	0/1,09	0/1,54	0/0,8	0/0,73	0/0,99
Препарат сравнения								
Без учета эндогенного уровня								
M $\pm$ SD	2,32 $\pm$ 0,13	2,46 $\pm$ 0,1	2,54 $\pm$ 0,12	2,64 $\pm$ 0,14	2,59 $\pm$ 0,16	2,61 $\pm$ 0,15	2,51 $\pm$ 0,15	2,27 $\pm$ 0,15
С учетом эндогенного уровня								
M $\pm$ SD	-	0,14 $\pm$ 0,08	0,21 $\pm$ 0,1	0,31 $\pm$ 0,1	0,32 $\pm$ 0,1	0,28 $\pm$ 0,12	0,2 $\pm$ 0,08	0,08 $\pm$ 0,05
Med	-	0,115	0,17	0,26	0,28	0,29	0,21	0,08
Min/ Max	-	0/0,51	0,05/0, 65	0,07/0,8	0/0,79	0/0,7	0/0,54	0/0,8
Примечание: * - $p > 0,05$ (t-критерия Стьюдента (Student's t-test)).								

Сравнение 2-х независимых групп по количественному признаку с нормальным распределением (стабильный уровень с небольшой вариабельностью) проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (Student's t-test).

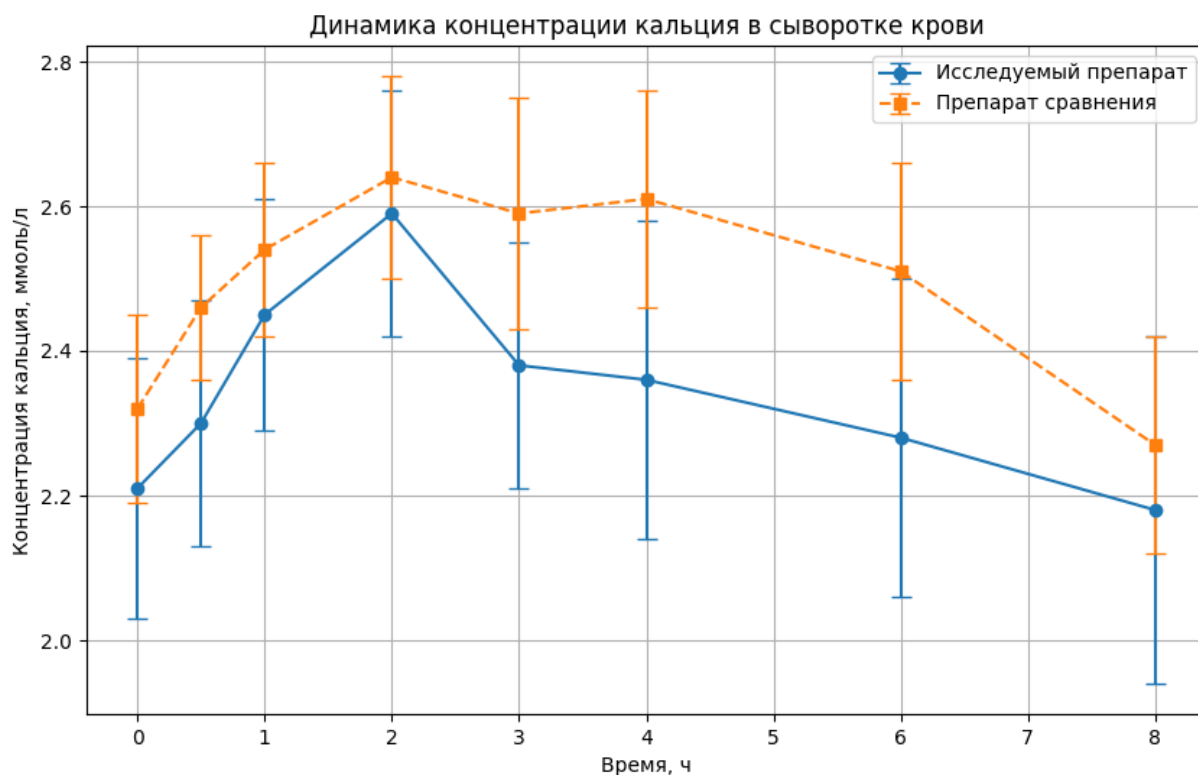


Рисунок 18 - Средние значения ($M \pm SD$) концентрации общего кальция сыворотки (ммоль/л) у добровольцев в точках фармакокинетической кривой при приеме исследуемого и препарата сравнения

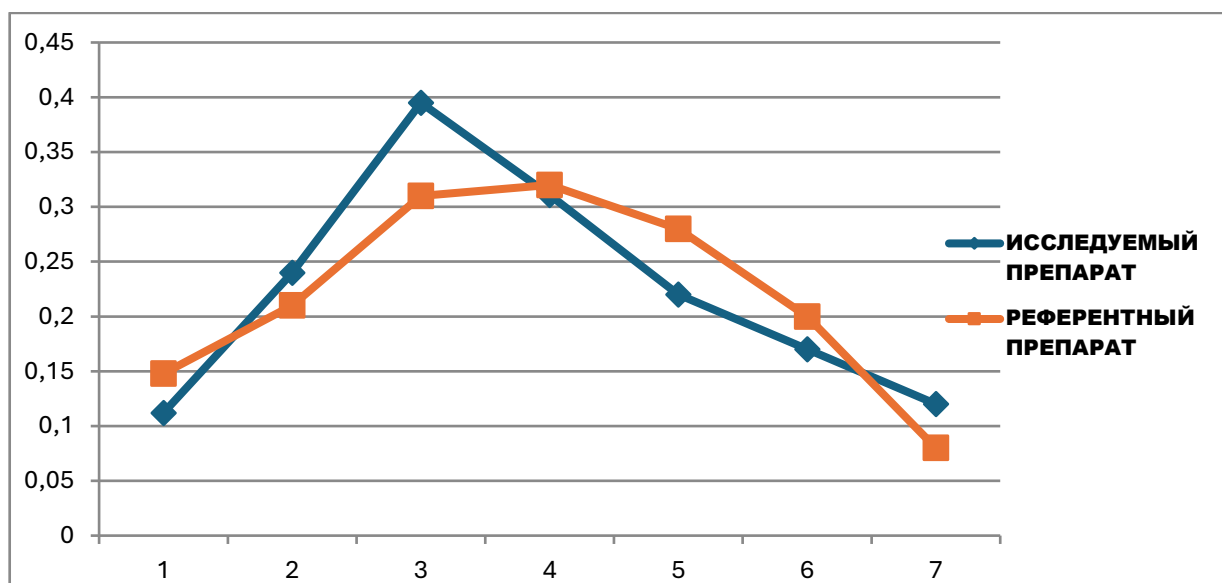


Рисунок 19 - Средние значения концентраций общего кальция сыворотки (ммоль/л) у добровольцев при приеме исследуемого и референтного препаратов с учетом исходного эндогенного уровня

На основании рассчитанных значений концентрации общего кальция сыворотки крови, была построена фармакокинетическая кривая зависимости

«концентрация – время» общего кальция сыворотки при приеме препаратов – Рисунок 19.

Выбор конечных точек в данном КИ фармакокинетики препаратов кальция по фармакодинамическим конечным точкам описан в Главе 2.

3.6.1.1. Параметры кальциевого гомеостаза

Первичные фармакодинамические конечные точки - это параметры выведения кальция (экскреция кальция с мочой в течение 8 ч, среднее содержания кальция в моче, кальциево-креатининовый коэффициент) [17]. Была проведена оценка экскреции кальция с мочой за 8-часовой интервал после приема препаратов. Результаты представлены в Таблице 42, на Рисунке 20. Анализ данных показывает, что статистически значимых различий между показателями, характеризующими экскрецию кальция с мочой в течение 8 часов после приема тестируемого и референтного препаратов не выявлено.

Анализ данных показал, что статистически значимых различий между показателями, характеризующими экскрецию кальция с мочой в течение 8 часов после приема тестируемого и референтного препаратов не выявлено. Среднее содержания кальция в моче при приеме тестируемого препарата составило $207,8 \pm 33,6$ мкг/мл, при приеме референтного препарата - $201,5 \pm 34,3$ мкг/мл ($p > 0,05$); Экскреция кальция с мочой за период наблюдения при приеме тестируемого препарата составило $214,13 \pm 38,4$ мг, при приеме референтного препарата - $241,5 \pm 59,7$ мг ($p > 0,05$); кальциево-креатининовый коэффициент при приеме тестируемого препарата составил $0,159 \pm 0,06$, при приеме референтного препарата - $0,140 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). Соотношение кальция и креатинина в моче оставалось в пределах физиологической нормы как после приема исследуемого препарата, так и после приема референтного препаратов (Таблица 42).

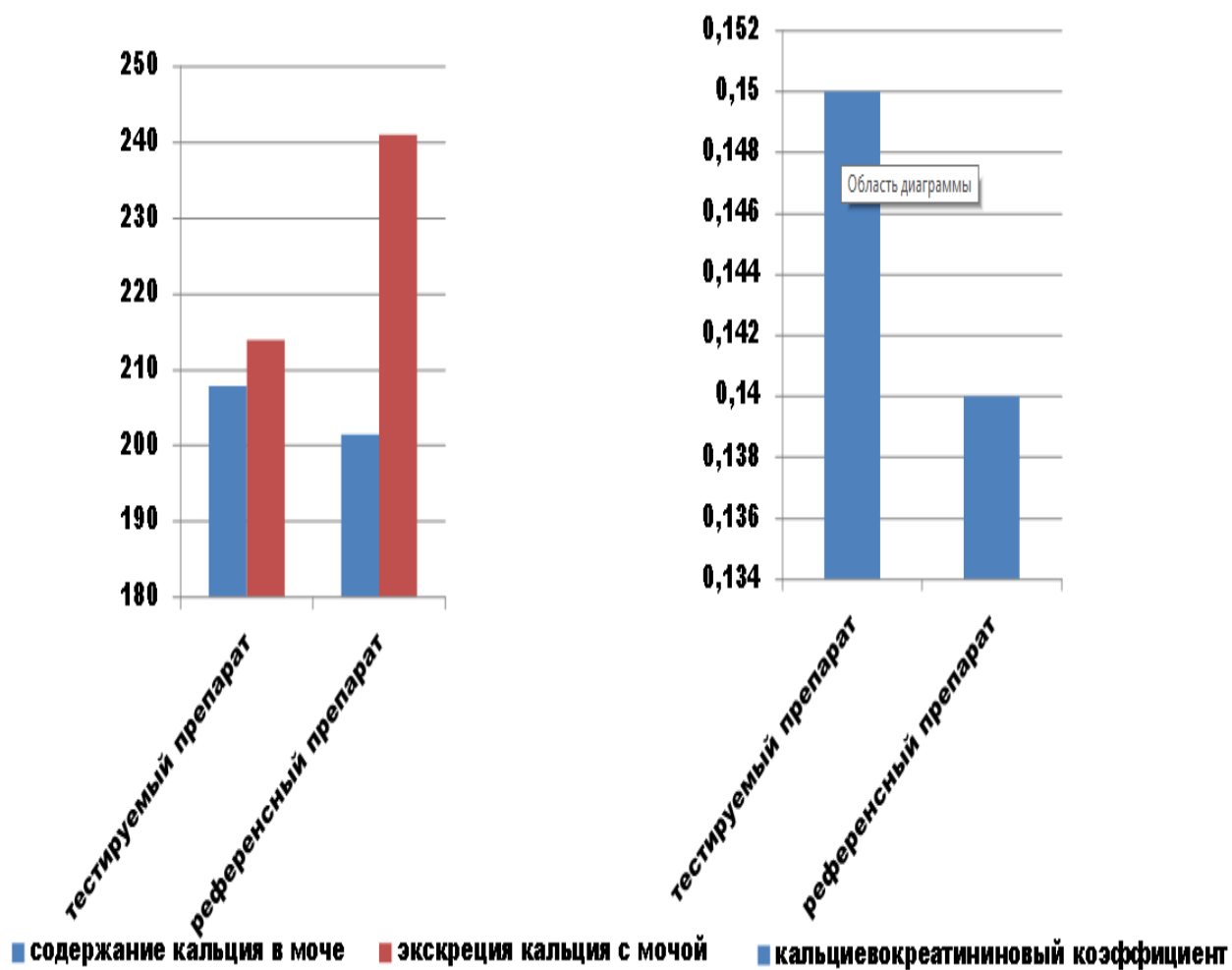


Рисунок 20 - Показатели экскреции кальция с мочой в течение 8 часов при однократном разовом приеме тестируемого референсного препарата

Данные результаты свидетельствуют о том, что изучаемые препараты кальция сопоставимо влияют на гомеостатические процессы регулирования как эндогенной, так и экзогенной концентрации кальция.

Таблица 42 - Экскреция кальция с мочой через 8 ч после приема референтного и исследуемого препаратов ($M \pm m$)

	Объем мочи, мл	Ca ²⁺ , мкг/мл	Экскреция кальция с мочой мг	Креатинин мкмоль/л	Экскреция креатинина с мочой	Кальциево- креатининовый коэффициент
<i>Исследуемый препарат</i>						
M±SD	1285,4±306,7*	207,8±33,6*	214,13±38,4*	1352,5±334,5*	1448,3±230,85*	0,159±0,06*
Med	1475	183,3	236,5	1225,8	1264,8	0,15
Min/ Max	65/2050	46,4/498,8	28,6/418,3	336,7/3485	170/3057,4	0,06/0,31
<i>Препарат сравнения</i>						
M±SD	1447,6±317	201,5±34,3	241,5±59,7	1468,8±371,5	1615±218,3	0,140±0,06
Med	1550	175,7	235,5	1462,8	1771,3	0,13
Min/ Max	100/2500	32,8/460	45/836,6	251,1/2888,6	216/4102,05	0,03/0,31
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Примечание: * - p>0,05, тест Манна-Уитни						

3.6.1.2. Концентрация паратиреоидного гормона

Выбор в качестве одного из критериев определения - изменения уровня паратиреоидного гормона подробно описан в Главе 2.

Была проведена оценка изменения концентрации iPTH через два часа после приема препаратов, результаты представлены в Таблице 43. До приема исследуемого и референтного препаратов уровень iPTH в крови у добровольцев практически не имел отличий. Через 2 ч после приема изучаемых препаратов отмечено сопоставимое снижение уровня iPTH, при приеме тестируемого препарата – в среднем по группе 51,2 Δ%; при приеме референтного препарата – 52,3 Δ% [16, 17].

Таблица 43 - Концентрация паратгормона (iPTH, пг/мл) у добровольцев до и после приема референтного и исследуемого препаратов (Median [IQR]) [16, 17]

	Препарат сравнения		Исследуемый препарат	
	iPTH, пг/мл			
	До приема	После приема	До приема	После приема
Median	4,09	1,87*	3,81	1,54*
IQR	1,62; 6,83	0,37; 4,01	1,35; 7,1	0,36; 4,57
		p>0,05		p>0,05
Примечание: * p>0,05, тест Манна-Уитни				

Данный факт свидетельствует о проявлении сопоставимого биологического эффекта кальция, что является косвенным критерием сопоставимой эффективности действия изучаемых препаратов.

3.6.1.3. Вторичные фармакокинетические конечные точки

На основании полученных значений концентраций, скорректированных с учетом эндогенного уровня кальция, рассчитывалось значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация действующего вещества – время» в интервале времени от 0 до 8 часов (AUC₀₋₈) общего кальция сыворотки [81, 125].

Основные фармакокинетические параметры: C_{max}, T_{max} и AUC₀₋₈ приведены в Таблице 44.

Средние значения основных фармакокинетических параметров в группе добровольцев, принимавших исследуемый препарат и добровольцев, принимавших препарат сравнения, сопоставимы и не имеют статистически значимых различий (C_{max} соответственно 0,48±0,12 и 0,39±0,13 ммоль/л; T_{max} 2,06±0,5 и 2,9±0,95; AUC₀₋₈ - 18,9±1,4 и 20,25±0,9 (p > 0,05)).

Таблица 44 - Основные фармакокинетические параметры кальция при приеме добровольцами изучаемых препаратов (с учетом эндогенного уровня кальция)

	C max ммоль/л	Tmax ч	AUC0-8 ммоль/л*ч
Исследуемый препарат			
M±m	0,48±0,12*	2,06±0,5*	18,9±1,4*
Med	0,44	2	18,74
Min/ Max	0,03/1,54	0/6	15,62/22,5
Препарат сравнения			
M±m	0,39±0,13	2,9±0,95	20,25±0,9
Med	0,37	2	20,24
Min/ Max	0,79/0,12	2/8	18,25/21,5
Примечание: * p>0,05			

Основная исследовательская гипотеза состояла в том, что односторонний 95% ДИ среднего значения AUC₀₋₈ для изменения концентрации кальция в плазме для исследуемого препарата не будет находиться ниже среднего значения AUC₀₋₈ для изменения концентрации кальция в плазме для референтного препарата за вычетом

принятой границы не меньшей эффективности (биодоступности) (non-inferiority), равной $-0,45$ ммоль/л*ч. НА: $\text{Diff} > -\text{NIM} (-0,45)$. (Глава 2).

На основании полученных результатов был рассчитан 90% ДИ. После проведения дисперсионного анализа, на основе его результатов были построены ДИ (в логарифмической шкале) для различия между сравниваемыми препаратами. Затем, полученные ДИ были подвергнуты обратному преобразованию, для построения ДИ для отношения средних в исходных единицах измерения. Результаты представлены в Таблице 45.

Таблица 45 - Результаты дисперсионного анализа логарифмически преобразованных фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} после применения изучаемых препаратов

Dependent Variable		
	log (C_{max})	Log (AUC_{0-t})
n1(R -> T) = 21		
n2(T -> R) = 21		
N(n1+n2) = 42		
Lower criteria = 80.000 %		
Upper criteria = 125.000 %		
MEAN-ref	1.0202	3.0052
MEAN-test	0.98214	2.929
MSE	0.00303	0.0033944
SE	0.012012	0.012714
Estimate(test-ref)	-0.039915	-0.075115
Point Estimate	Ratio 96.087	Ratio 92.764
CI90 lower	94.163	90.799
CI90 upper	98.050	94.771

Таким образом, 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.

Для доказательства не меньшей биодоступности (non-inferiority) необходимо, чтобы нижняя граница 90% ДИ отношения средних значений была выше

установленной границы не меньшей эффективности (NIM). В данном случае, если $NIM = -0,45$ ммоль/л·ч, а интервал (в логарифмической шкале или в виде отношения) не опускается ниже 80% (что соответствует примерно -0,223 в логарифмах), то гипотеза о не меньшей биодоступности подтверждается. Полученный 90% ДИ (90,78–94,77) полностью находится в пределах 80–125%, что свидетельствует о биоэквивалентности и не меньшей биодоступности [31].

Таким образом, при указанных значениях и стандартных границах не меньшей эффективности (80–125%) результаты подтверждают не меньшую биодоступность исследуемого препарата по отношению к препарату сравнения.

Схема исследования сравнительной фармакокинетики препаратов кальция по фармакодинамическим конечным точкам представлена на рисунке 21.



Рисунок 21 - Исследования сравнительной фармакокинетики препаратов кальция по фармакодинамическим конечным точкам

3.7. Клинические исследования препаратов, содержащих ионы железа

3.7.1. Исследования сравнительной фармакокинетики препаратов железа у пациенток с дефицитом железа

В исследование было включено 30 женщин: 15 женщин с железodefицитной анемией и 15 женщин с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний [34].

Средний возраст пациенток составил $52,4 \pm 4,7$ лет (в группе железodefицитной анемии) и $54,3 \pm 6,8$ лет (в группе дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний); средний ИМТ $24,8 \pm 2,6$ кг/м², (в группе железodefицитной анемии) и $23,7 \pm 3,1$ кг/м² (в группе дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний). Характеристика пациенток представлена в Таблице 46.

Пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, ИМТ, основным показателям обмена железа, таким как уровень гемоглобина, железо, насыщение трансферрина железом. В группе женщин с ЖДА уровень железа составил $6,9 \pm 3,8$ ммоль/л, в группе с ЖДА + АХЗ уровень железа составил $10,1 \pm 5,4$ ммоль/л. Уровень железо регулирующего белка - гепсидина у пациенток с ЖДА + АХЗ по сравнению с пациентками с ЖДА составил $12,5 \pm 7$ нг/мл против $4,1 \pm 2,4$ 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 (Таблица 46). 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-value

$< 0,01$, 95% CL -0,657–0,958); у пациенток с ЖДА + АХЗ – статистической значимости не выявлено.

Таблица 46 - Демографические, антропометрические данные пациенток, включенных в исследование [34]

	Пациентки с Железодефицитной анемией (ЖДА) (n=15)	Пациентки с Дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний (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 железа, n (% от количества пациентов в группе)		
Ревматоидный артрит	-	15 (100%)
Алиментарный дефицит железа	10 (67%)	10 (67%)
Миома матки	5 (33%)	5 (33%)
Лабораторные показатели, М (σ)		
Гемоглобин	86,4(11,7)	94,5(10,7)
Сывороточное железо (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, $p < 0,05$		

Исследование фармакокинетики железа проводилось в течение 2-х дней. В первый день отбирали образцы крови с 8.00 до 18.00 через каждый час, для определения динамики базальных концентраций железа в сыворотки крови в течение дня. На 2-й день в 8.00 у пациенток отбирали 1 первую пробу крови, затем пациентки принимали 2 таблетки препарата железа, содержащие суммарно 200 мг железа и 120 мг аскорбиновой кислоты. После чего пробы отбирали каждый час до 18.00. Состав изучаемого препарата подробно описан в Таблице 12, Глава 2. Стандартизация диеты для пациенток описана в Главе 2.

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

В течение 1-го дня исследования определяли эндогенный уровень железа у всех пациенток (Таблица 47). После того, как концентрация железа в образцах была определена, для каждой пациентки строилась фармакокинетическая кривая.

Таблица 47 - Значение площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-10} , мкмоль*час/л эндогенного уровня железа в сыворотке крови ($Mean \pm Sd$) у пациентов, включенных в исследование [34]

	Пациентки с железодефицитной анемией	Пациентки с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний
	Значение AUC_{0-10} базального уровня железа	
AUC_{0-10}	169,46±35,81	111,3 ±13,0 ¹
95%ДИ	146,66-189,32	104,11-118,5
Примечание*: - 1 – статистическая значимость AUC между пациентами 2-х групп по критерию t (Стьюдента); $p < 0,05$		

Среднее значение площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-10} базального уровня железа у пациентов с ЖДА + АХЗ статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем таковое у пациентов с ЖДА (111,3±13,0 мкмоль*час/л против 169,46±35,81 мкмоль*час/л) (Таблица 47). Значения AUC_{0-10} базального уровня железа варьировались от 97,7 до 137,5 моль*час/л у пациентов с ЖДА + АХЗ; и от 122,31 до 218,41 мкмоль*час/л у пациентов с ЖДА.

После приема 200 мг сульфата железа 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 ±24,71 против 111,3±13,0 мкмоль*час/л, $p < 0,05$). Однако, это значение было

статистически значимо ниже, чем таковое у пациентов с ЖДА ($319,681 \pm 63,36$ против $169,49 \pm 35,81$ мкмоль*час/л, $p < 0,05$) (Таблица 48).

Среднее значение AUC_{0-10} с учетом значений базального уровня железа 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 48).

Таблица 48 - Значение площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-10} , мкмоль*час/л железа в сыворотке крови ($Mean \pm Sd$) у пациенток, включенных в исследование

	Пациентки с ЖДА		Пациентки с ЖДА + АХЗ	
	Значение AUC_{0-10} базального уровня железа	Значение AUC_{0-10} после приема препарата железа	Значение AUC_{0-10} базального уровня железа	Значение AUC_{0-10} после приема препарата железа
AUC_{0-10}	$169,46 \pm 35,81$	$319,68 \pm 63,36^1$	$111,3 \pm 13,0^2$	$151,11 \pm 24,71^{1,2}$
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 базального уровня железа 1- статистическая значимость AUC до назначения препарата железа и после приема препарата железа, по парному критерию t (Стьюдента); $p < 0,05$ 2 - статистическая значимость AUC между пациентками 2-х групп, по критерию t (Стьюдента); $p < 0,05$				

Значение максимальной концентрации железа (C_{max}) в крови за исключением эндогенного уровня железа составляло $25,2 \pm 7,4$ мкмоль/л и достигалось через $3,2 \pm 0,9$ часа (T_{max}) после приема препарата у больных ЖДА. Величина C_{max} составила $5,4 \pm 3,5$ мкмоль/л и достигалась только через $6,9 \pm 1,2$ часа (T_{max}) у пациенток с ЖДА + АХЗ (Рисунок 22, Таблица 49). Для учета эндогенного уровня значений концентрации на момент оценки было вычтено значение концентрации железа в первой точке определения (время 0).

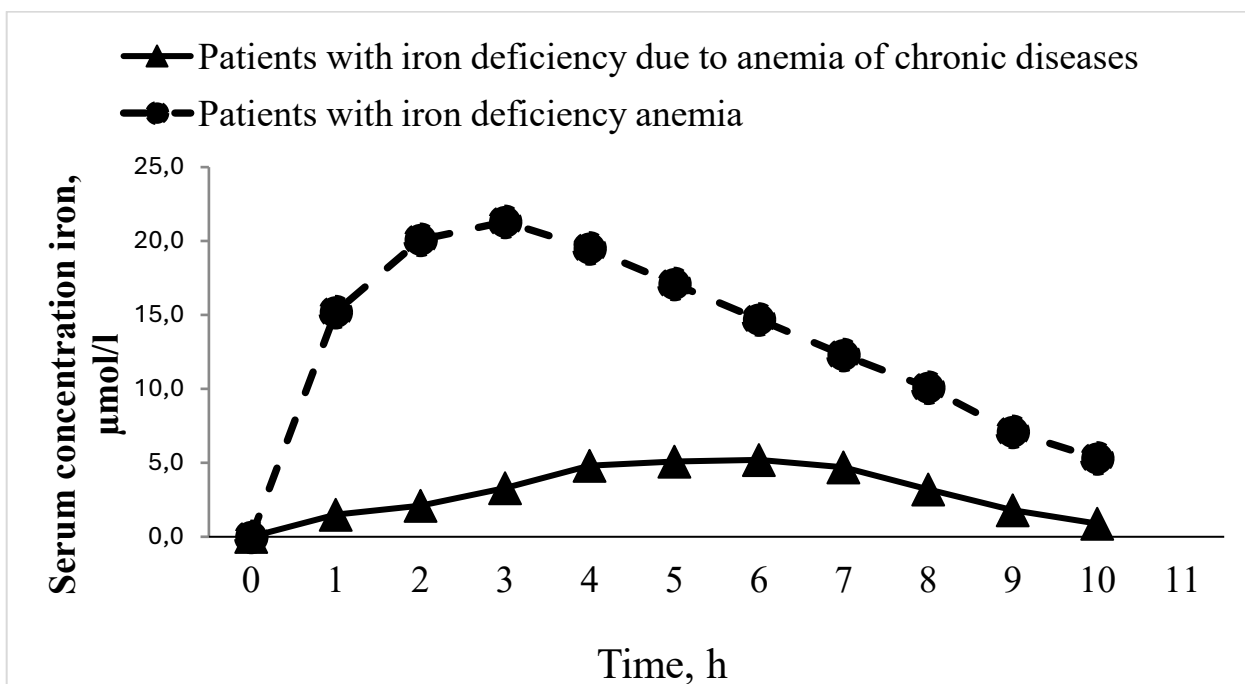


Рисунок 22- Средние значения концентраций железа сыворотки (ммоль/л) у пациенток изучаемых групп при приеме сульфата железа с учетом эндогенного фона

Таблица 49 - Основные фармакокинетические показатели железа у изучаемых групп пациенток при однократном приеме 200 мг железа и 120 мг аскорбиновой кислоты [34]

Показатели	Пациентки с ЖДА	Пациентки с ЖДА + АХЗ
AUC; мкмоль*час/л	150,19	39,8
C _{max} ; мкмоль/л	25,2	5,4
T _{max} ; ч.	3,2	6,9

3.8. Результаты исследования прогностической роли

3.8.1. Прогностическая модель линейной регрессии для препаратов магния

По результатам КИ сравнительной биодоступности и биоэквивалентности ЛП магния цитрата были построены модели линейной регрессии (Таблица 50). В качестве зависимой переменной было значение концентраций после приема изучаемых препаратов, а фактором – значение фонового содержания магния [11].

Таблица 50 - Модели линейной регрессии взаимосвязи фоновой концентрации магния и концентрации после приема изучаемых препаратов

Точки забора крови	Препарат	Коэффициент корреляции, R	Взаимосвязь по шкале Чеддока	Статистическая значимость, p	Коэффициент детерминации, R ²
0,25 мин	Test	0,926	Весьма высокая	p<0.001	0,858
	Referenc	0,962	Весьма высокая	p<0.001	0,926
0,5 час	Test	0,116	Слабая	p=0,476	0,0135
	Referenc	0,910	Весьма высокая	p<0.001	0,954
0,75 час	Test	0,117	Слабая	P=0,471	0,0138
	Referenc	0,959	Весьма высокая	p<0.001	0.920
1 час	Test	0,380	Умеренная	P=0,015	0,145
	Referenc	0,908	Весьма высокая	p<0,001	0,824
1,5 час	Test	0,288	Слабая	P=0,072	0, 0830
	Referenc	0,843	Высокая	p<0,001	0,711
2 час	Test	0,129	Слабая	P=0,428	0,0166
	Referenc	0,828	Высокая	p<0,001	0,685
2,5 час	Test	0,168	Слабая	P=0,301	0,0281

Продолжение Таблицы 50

	Referenc	0,797	Высокая	$p < 0,001$	0,635
3 час	Test	0,0368	-	$P = 0,822$	0,00135
	Referenc	0,872	Высокая	$P = 0,942$	0,760
3,5 час	Test	0,00844	-	$P = 0,959$	$7,12e-5$
	Referenc	0,789	Высокая	$p < 0,001$	0,623
4 час	Test	0,339	Умеренная	$P = 0,032$	0,115
	Referenc	0,842	Высокая	$p < 0,001$	0,708
4,5 час	Test	0,145	Слабая	$P = 0,372$	0,0211
	Referenc	0,853	Высокая	$p < 0,001$	0,728
5 час	Test	0,299	Слабая	$P = 0,061$	0,0894
	Referenc	0,911	Весьма высокая	$p < 0,001$	0,831
6 час	Test	0,11	Слабая	$P = 0,501$	0,012
	Referenc	0,918	Весьма высокая	$p < 0,001$	0,843
8 час	Test	0,109	Слабая	$P = 0,503$	0,0119
	Referenc	0,970	Весьма высокая	$p < 0,001$	0,941
12 час	Test	0,0111	-	$P = 0,946$	$1,23e-4$
	Referenc	0,958	Весьма высокая	$p < 0,001$	0,918
Примечание*: Test – исследуемый препарат, Referenc – препарат сравнения.					

Как видно из Таблицы 50, в разных точках фармакокинетической кривой отмечалась разное значение корреляционной связи между значением эндогенного фона и значением концентрации магния после приема изучаемых препаратов. Кроме того, в полученной модели линейной регрессии статистически значимо были учтены 85,8% и 92,6% факторов, определяющих изменения уровня концентрации магния после приема изучаемого препарата и препарата сравнения соответственно в точке 0, 25 ч; 14,5% и 82,4% в точке 1 ч; 11,5% и 70,8% в точке 4 ч, соответственно.

Кроме того, была построена модель линейной регрессии по средним значениям фоновой концентрации магния и C_{max} после приема изучаемых препаратов. Корреляционная связь между значением фон и значением C_{max} у добровольцев принимавших исследуемый препарат 0,650 - заметная и

положительная (по шкале Чеддока), статистически значимая ($p < 0,006$); в полученной модели учтены 42,3% факторов, определяющих изменения уровня S_{max} . Корреляционная связь между значением фон и значением S_{max} у добровольцев принимавших препарат сравнения 0,667 - заметная и положительная (по шкале Чеддока), статистически значимая ($p < 0,005$); в полученной модели учтены 44,4% факторов, определяющих изменения уровня S_{max} .

3.8.2. Прогностическая модель линейной регрессии для препаратов железа

Была построена регрессионная модель зависимости железа, гепсидина, ферритина и исходных показателей AUC_{0-10} , AUC_{0-10} после приема препаратов железа, S_{max} для обеих исследуемых групп.

Согласно данным, представленным в Таблице 51, отмечалась разная зависимость AUC_{0-10} , как базового значения, так и значения после применения препаратов железа от гепсидина и ферритина в исследуемых группах.

Таблица 51 - Зависимость между уровнями сывороточного железа, ферритина, гепсидина и площадью под кривой (AUC) «концентрация-время» (мкмоль*ч/л) и максимальной концентрацией (C_{max}) (мкмоль/л) у пациентов исследуемых групп, проанализированная методом линейной регрессии

Группы пациентов/ показатель	Пациенты с железодефицитной анемией			Пациенты с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний		
	AUC ₀₋₁₀ μmol*h/l базального уровня железа	AUC ₀₋₁₀ μmol*h/l после приема препа- рата железа	C _{max} μmol/l после приема препарата железа	AUC ₀₋₁₀ μmol*h/l базального уровня железа	AUC ₀₋₁₀ μmol*h/l после приема препа- рата железа	C _{max} μmol/l после приема препарата железа
	Железо (mmol/L)					
Коэффициент корреляции R	0,0758	0,524	0,0709	0,0493	0,461	0,198
Взаимосвязь по Чеддоку	-	Заметная и положительная	-	-	Умеренная и положительная	Слабая и положительная
Статистическая значимость, p	p<0.001	p<0.001	P=0.087	P=0,177	P=0.002	P=0.142
Коэффициент детерминации, R ²	0,000574	0,275	0,00502	0,00243	0,213	0.0391
	Гепсидин Hcpidin (ng/ml)					
Коэффициент корреляции R	0.0747	0.098	0.252	0.0981	0.318	0.0847
Взаимосвязь по Чеддоку	-	-	Слабая и положительная	Слабая и положительная	Умеренная и положительная	-
Статистическая значимость, p	p<0.001	p<0.01	P=0.006	p<0.001	p<0.01	P=0.04

Продолжение Таблицы 51

Коэффициент детерминации, R^2	0.00558	0.00961	0.063	0.00963	0.101	0.00718
	Ферритин Ferritin (mcg/l)					
Коэффициент корреляции R	0.251	0.324	0.220	0.349	0,219	0.318
Взаимосвязь по Чеддоку	Слабая и положительная	Умеренная и положительная	Умеренная и положительная	Умеренная и положительная	Слабая и положительная	Умеренная и положительная
Статистическая значимость, p	P=0.001	p<0.01	P=0.110	p<0.01	P=0.007	P=0.066
Коэффициент детерминации, R^2	0.0631	0.105	0.0486	0.122	0.0480	0.101

Корреляционная связь между значением железа и значением AUC 0-10 после приема препаратов составила: 0,524 ($p < 0.001$) и 0,461 ($p = 0.002$) (заметная и умеренная положительная, по шкале Чеддока); в полученных моделях учтены 27,5% и 21,3% факторов, определяющих изменения уровня AUC 0-10 у пациентов с железодефицитной анемией и с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний соответственно.

Корреляция между значениями гепсидина и значением базового AUC0-10 у пациентов с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний 0,0981 слабая, положительная, $p < 0,001$; полученная модель учитывает 0,9% факторов, определяющих изменения уровня AUC0-10.

Корреляция между значениями гепсидина и AUC0-10 после приема препаратов железа у больных с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний 0,318 умеренная, положительная, $p < 0,01$; полученная модель учитывает 10,1% факторов, определяющих изменения уровня AUC0-10. Корреляция между значениями гепсидина и C_{max} у пациентов с железодефицитной анемией 0,252 слабая, положительная, $p = 0,006$; полученная модель учитывает 6,3% факторов, определяющих изменения уровня C_{max} .

Корреляционная связь между значением ферритина и значением базового AUC 0-10 составила: 0,251 ($p = 0.001$) и 0,349 ($p < 0.001$) (слабая и умеренная положительная, по шкале Чеддока); в полученных моделях учтены 6,3% и 12,2% факторов, определяющих изменения уровня AUC 0-10 у пациентов с железодефицитной анемией и с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний соответственно.

Корреляционная связь между значением ферритина и значением AUC 0-10 после приема препаратов составила: 0,324 ($p < 0.001$) и 0,219 ($p = 0.007$) (умеренная положительная, по шкале Чеддока); в полученных моделях учтены 10,5% и 4,8 факторов, определяющих изменения уровня AUC 0-10 у пациентов с железодефицитной анемией и с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний соответственно.

В построенной нами модели линейной регрессии отмечен низкий вклад факторов, определяющих всасывание железа (AUC₀₋₁₀ после приема препаратов железа и Стах), для ферритина он колебался от 4,8% до 12,2%; для гепсидина с 6,3% до 10,1%. Наибольший вклад внес уровень железа – от 21,3% до 27,5%. По-видимому, существует ряд других факторов, влияющих на фармакокинетические параметры железа.

ГЛАВА 4. 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, ЕМА, ВОЗ, Канады и ЕАЭС выявил в целом сходные позиции. А именно: 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 ((International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)), адаптивный дизайн КИ представляет собой современный и гибкий подход, позволяющий вносить изменения в протоколы исследований на основе анализа накопленных данных [152]. 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. Эндогенные соединения присутствуют в организме либо потому, что вырабатывается в организме, либо потому, что присутствуют в обычном рационе питания. Фоновое содержание эндогенных веществ в организме, особенно

подверженных колебаниям, вносит дополнительное искажение в показатели при определении концентрации подобных соединений, что затрудняет оценку биодоступности и биоэквивалентности таких препаратов. 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, кальция, магния, железа и некоторым витаминам [75]. 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 внутри индивидуальной 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 [13, 15, 19].

Изучены 149 протоколов по 80 Международным непатентованным наименованиям (МНН). Из 149 проанализированных протоколов, в 146 в качестве метода адаптивного дизайна был выбран метод по Potvin С, 3 протокола - по методу Potvin В. Первичными конечными точками 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 на основании значений CV_{intra} . 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. Из 149 протоколов в 65 (43,02%) заявители указывали на то, что в литературе отсутствуют данные о значениях CV_{intra} фармакокинетических параметров, поэтому расчет размера выборки не проводился. В 43 (29,06%) протоколах заявители делали предположение о том, что значения CV_{intra} не будет превышать 30% (порядка 24–29%) и производили расчет размера выборки со значением 30%. В 31 (20,90%) протоколе заявители всесторонне изучили данные литературных источников и обосновывали выбор значений CV_{intra} для расчета размера выборки конкретными релевантными источниками литературы. В 10 (6,97%) протоколах заявители воспользовались возможностью расчета значения CV_{intra} из первичных значений фармакокинетики, полученных в предыдущих исследованиях БЭ, а именно произвели расчет из значений ДИ. При сравнении планируемых и фактических значений CV_{intra} по данным 52 МНН (с данными на апрель 2026 г.) было выявлено, что в 34,6% недооценка CV_{intra} на 10–15% 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. Систематическая переоценка (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.

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.

В проанализированных 149 протоколах 6 МНН относились к ЛП – аналогам эндогенных соединений: адеметионин [13], цитиколин, холина альфосцерат, мелатонин, колекальциферол, железа III гидроксид олигоизомальтозат. Во всех анализируемых протоколах 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.

На основании анализа протоколов и результатов КИ БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна в период с 2015 по 2026г. в РФ были разработаны специфичные критерии и алгоритм выбора адаптивного дизайна КИ БЭ [15], а также создана база данных значений коэффициента вариабельности (CV_{intra}) и фармакокинетических параметров ЛП [44]. Проведен 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 внутри индивидуальной вариабельности CV_{intra} (на основании которого проводился расчет размера выборки) и расчетного значения CV_{intra} , значения полученных параметров фармакокинетики: C_{max} – максимальная концентрация

изучаемого аналита и $AUC(0-t)$ – площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация - время» изучаемого аналита; 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.

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.

Анализ созданной базы данных исследований БЭ, проведенных с использованием адаптивного дизайна, показал, что в протоколах отсутствовали данные исследований кинетики растворения *in vitro*, как предиктора потенциальной не биоэквивалентности ЛП. Известно, что низкое значение f_2 (менее 50) может быть ключом к рассмотрению двухэтапного адаптивного дизайна [172]. Данный вопрос обсуждался на заседаниях Экспертной панели по биофармацевтическим исследованиям ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ и его результаты легли 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.».

Таким образом, целесообразным является проведения ТСКР *in vitro* до начала КИ БЭ с адаптивным дизайном для предварительной оценки биофармацевтических рисков и оптимизации дизайна исследований КИ БЭ.

Для ЛП немедленного высвобождения биофармацевтическая часть исследований включает следующий объем: сравнение профилей растворения исследуемого и референтного лекарственных препаратов в 3 средах – буферных растворах с pH 1,2; 4,5 и 6,8 и в среде контроля качества.

Для ЛП с кишечнорастворимой оболочкой биофармацевтическая часть исследований включает в себя следующие исследования: 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 биофармацевтическая часть исследований включает в себя исследования в следующих средах растворения: физиологические 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 предоставление ТСКР в спиртах.

Проведен систематический обзор, используя принцип PICOS, по изучению биодоступности ЛП, аналогов эндогенных соединений, содержащих магний, для анализа дизайнов, учета эндогенного уровня и корректировки фармакокинетических параметров в результатах КИ, опубликованных в литературе за период с 2015 по 2025 г. Был проведен комплексный анализ сравнительных клинических исследований в популяции здоровых добровольцев, оценивающие биодоступность препаратов Mg, опубликованных в период с 2016 по 2024 г.г. 10 исследований со 240 участниками были включены в анализ. Согласно положениям чек-листа PRISMA-2020, обнаружена методологическая неоднородность [225]: 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 во всех без исключения определяли эндогенные значения Mg. Так, в проанализированных исследованиях были обнаружены статистически значимые различия в значении эндогенного уровня концентрации Mg в сыворотке крови натошак между разными днями обследования [178]; были обнаружены циркадные ритмы колебания iMg, а также Mg в сыворотке или моче [100]; отмечена большая вариабельность эндогенных значений экскреции Mg с мочой в разных группах [177]; из-за высокого значения эндогенного уровня Mg, было исключено значение концентрации одного добровольца из анализа [209].

На сегодняшний день есть два подхода к изучению биодоступности магния из ЛП. Некоторые авторы считают рациональным оценку экскреции магния с мочой [64, 178], ряд других авторов – определение магния в плазме или сыворотке крови [99, 100, 177, 211]. Согласно Marta R. Pardo с соавторами [74] не существует стандартизированного протокола для изучения биодоступности различных форм минералов.

Нами было проведено исследование сравнительной биодоступности и БЭ ЛП, содержащих в составе цитрат магния (618, 43 мг цитрата магния, что соответствует 100 мг магния). Изучение эндогенного уровня Mg в рамках изучений биодоступности — это важный этап, который нельзя игнорировать при проведении исследований биодоступности, так как при проведении коррекции фармакокинетических параметров (вычитание фоновых значений из полученных значений после применения препарата) с целью получения истинных показателей, обусловленных именно применением препарата, можно сделать неправильные расчеты. Нормативными актами EMA, FDA и ЕАЭС для оценки эндогенного фона вещества рекомендуется количество временных точек для взятия крови в количестве трех точек до приема препаратов.

В проведенном нами исследовании определяли эндогенный уровень Mg в цельной крови добровольцев во всех точках забора крови. Полученные в нашем исследовании фоновые значения Mg, были переменными и статистически значимо различались в двух независимых группах изучаемых препаратов (значение критерия Манна-Уитни – 0,009). Для корректного вычисления фармакокинетических параметров значения были скорректированы с учетом эндогенного фона. Для этого из значений концентрации после приема препаратов, полученных в определенной точке забора крови, были вычтены значения концентрации эндогенного значения Mg, полученные в той же временной точке. Данный подход позволил избежать ошибок и неправильного расчета результатов. Результаты проводимого исследования показали, что изучаемые препараты биоэквивалентны (ДИ для C_{max} - 90,6–109,5; для AUC_{0-12} – 91,0–111,4%, что укладывается в приемлемый диапазон 80–125%).

При исследовании фонового значения магния были выявлены различные значения в каждой точке фармакокинетической кривой в течение 24 часов. Похожие результаты были продемонстрированы в клинических исследованиях [64, 99, 100, 178, 179, 211]. Так, в исследовании Greupner T. с соавторами, 2020 [179] были обнаружены статистически значимые различия в значении эндогенного уровня концентрации магния в сыворотке крови добровольцев натощак между разными днями обследования. Zhan J. с соавторами, 2020 [99] в своем исследовании также обнаружили циркадные ритмы колебания значений магния в сыворотке и моче. В исследовании, проведенном Dolberg MK. с соавторами, 2017 [211] было исключено значение концентрации одного добровольца из фармакокинетического и статистического анализа из-за высокого значения эндогенного уровня магния. Brilli E. с соавторами, 2018 [178] в своем исследовании отметили большую переменность эндогенных значений экскреции магния с мочой в разных группах добровольцев. R. Rylander, 2014 [251] одними из первых обратили внимание на то, что уровень магния в сыворотке крови подвержен циркадным колебаниями

На основании полученных значений эндогенного фона магния были построены модели линейной регрессии взаимосвязи фоновой концентрации магния и концентрации после приема изучаемых препаратов. Если рассматривать модели регрессии, построенные для каждой точки фармакокинетической кривой, то были получены противоречивые результаты. Однако, при построении модели линейной регрессии по средним значениям фоновой концентрации магния и C_{max} после приема изучаемых препаратов, были получены однозначные результаты, убедительно свидетельствующие о высоком вкладе и линейной зависимости фонового значения магния и параметра C_{max} изучаемых препаратов. Корреляционная связь между значением фон и значением C_{max} у добровольцев принимавших исследуемый препарат 0,650 - заметная и положительная (по шкале Чеддока), статистически значимая ($p < 0.006$); в полученной модели учтены 42,3% факторов, определяющих изменения уровня C_{max} . Корреляционная связь между значением фон и значением C_{max} у добровольцев принимавших препарат сравнения 0,667 - заметная и положительная (по шкале Чеддока), статистически значимая ($p < 0.005$); в полученной модели учтены 44,4% факторов, определяющих изменения уровня C_{max} .

Таким образом, построение модели линейной регрессии взаимосвязи фоновой концентрации магния и концентрации после приема изучаемых препаратов может рассматриваться как один из возможных предикторов, используемый для оценки биодоступности ЛП, содержащих соли магния [70, 86].

Результаты исследования сравнительной фармакокинетики ЛП магния оротата (препарата, содержащего 500 мг соли магния оротата или препарата, содержащего 125 мг соли магния оротата и 1250 мг калия оротата) у добровольцев с определением эндогенного уровня в сыворотке крови в одной точке до приема препаратов выявили незначительную разницу между эндогенным уровнем и экзогенным уровнем магния. Это связано с высоким эндогенным содержанием магния [249] и, как следствие, недостаточной чувствительностью аналитической методики для полученной незначительной разницы между эндогенным уровнем и

экзогенным уровнем магния. При изучении биодоступности аналогов эндогенных веществ в некоторых случаях возможно рассматривать дизайн клинического исследования в сверх терапевтических дозах, чтобы в большей степени разграничить эндогенную концентрацию от концентрации, экзогенной от приема лекарственного препарата [116]. Однако, для солей магния, данный вариант тоже не является рациональным, так как на введение сверх терапевтических доз реагируют гомеостатические механизмы регуляции, которые не допустят повышение концентрации магния выше физиологических значений. Данный факт приведет к необходимости сравнительного изучения параметров гомеостаза магния, изучение выведения магния в течение 24 часов из-за выраженных циркадных ритмов [99, 100, 251], оценки насыщенности его транспортеров, которых на сегодняшний день известно более десятка [251]. Изучение в совокупности всех перечисленных параметров сделает изучение сравнительной биодоступности достаточно громоздким и трудновыполнимым [248, 249, 251].

В результате данного исследования были получены сопоставимые значения фармакокинетических параметров C_{max} (0.91 ± 0.07 и 0.89 ± 0.05 ммоль/л) и AUC_{0-10} ($8,46 \pm 0,4$ и $8,38 \pm 0,5$ ммоль*ч/л для изучаемого и препарата сравнения соответственно). Однако, значения концентрации магния в данном исследовании, которые на протяжении всех 10 часов забора крови статистически значимо не превышали величину исходного значения содержания магния в сыворотке крови добровольцев, демонстрируют нерациональность проведения изучения биодоступности ЛП магния (в данной дозировке 500 мг и выбранного дизайна) у здоровых добровольцев в рамках исследования сравнительной биодоступности.

Таким образом, 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 [59].

В исследовании терапевтической эквивалентности (не меньшей эффективности) по фармакокинетической конечной точки (содержание магния в эритроцитах пациентов с изначальной гипомagneмией через 8 недель терапии) у пациентов с ХСН I–III ФК (ХСН I–III ФК по классификации NYHA) и подтвержденным дефицитом магния было подтверждено сопоставимое увеличение содержания магния оротата при приеме 3 раза в день в течение 8 недель.

С целью мониторинга концентрации магния была выбрана методика определения содержания магния в эритроцитах, поскольку магний является преимущественно внутриклеточным элементом, и концентрация магния в эритроцитах может дать раннее указание на дефицит магния [59].

Через 6 недель терапии было отмечено статистически значимое по отношению к исходному состоянию увеличение содержания магния в эритроцитах в среднем по всей группе пациентов, принимающих магний оротат с $1,25 \pm 0,19$ до $2,04 \pm 0,20$ ммоль/л ($p > 0.05$), а к концу восьмой недели терапии статистически достоверное увеличение до $2,08$ ммоль/л ($p > 0.05$). В группе пациентов, принимавших магния оротат и калия оротат, в среднем по группе с $1,24 \pm 0,23$ до $2,10 \pm 0,27$ ммоль/л к 6 недели ($p > 0.05$) и до $2,14 \pm 0,27$ ммоль/л к 8 неделе ($p > 0.05$).

В отношении достижения ПКТ – «частота достижения физиологического уровня содержания магния в эритроцитах крови» ($1,65$ – $2,65$ ммоль/л) по результатам лечения пациентов с исходной гипомagneмией к Визиту 5 (8 недель терапии) были получены следующие результаты: В группе пациентов, принимавших магния оротат, частота достижения физиологического уровня содержания магния в эритроцитах крови составила - $98,5\%$; в группе пациентов, принимавших магния оротат с калия оротат – $94,3\%$. Разница в частоте достижения ПКТ 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 магния [106].

Таким образом, в противоположность исследованию биодоступности, в исследовании терапевтической эквивалентности по фармакокинетической конечной точки (содержание магния в эритроцитах пациентов с изначальной гипомagneмией через 8 недель терапии), было зарегистрировано статистически значимое увеличение содержания магния в эритроцитах крови на фоне курсового приема препаратов, содержащих магния оротат и магния оротат с калия оротат. Данное исследование позволяет оценить содержание магния в месте оказания его фармакодинамического эффекта, что и является научной основой термина биодоступности. Исследование с данным дизайном является наиболее рациональным и показательным.

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.

Препараты, содержащие ионы кальция, относятся к ЛП – аналогам эндогенных соединений. В РФ, и на территории стран, участников ЕАЭС препараты, содержащие соли кальция, регистрируются для обращения на фармацевтическом рынке как ЛП.

Проведен систематический обзор, используя принцип PICOS, по изучению биодоступности ЛП, аналогов эндогенных соединений, содержащих кальций. Проанализированы результаты КИ по изучению биодоступности ЛП, содержащих Са, описанные в открытых источниках литературы за 2019–2024 гг. было найдено 204 результата, 133 статьи не содержали данных по биодоступности Са, 20 статей были посвящены вопросам питания, 46 статей посвящены биодоступности Са, но не из ЛП, только 5 статей отвечали поисковому запросу.

Изучение концентрации Са в сыворотке 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 кальция, по фармакодинамическим конечным точкам. В качестве первичных фармакокинетических конечных точек были выбраны значение AUC_{0-8} и значение C_{max} общего кальция сыворотки. В качестве вторичных фармакодинамических конечных точек - параметры кальцевого гомеостаза (экскреция кальция с мочой в течение 8 ч, среднее содержания кальция в моче, кальцево-креатининовый коэффициент) и концентрация паратиреоидного гормона (iPTH) через два часа после приема препаратов (как маркер биологически значимого эффекта).

Для учета эндогенного уровня, был проведен пересчет концентраций – от значения концентрации в определенной точки фармакокинетической кривой вычиталось значение уровня концентрации кальция в исходной точке (первой точке определения, время 0). При анализе средних значений концентраций общего кальция сыворотки у добровольцев при приеме исследуемого и референтного препаратов в различных точках фармакокинетической кривой с учетом исходного эндогенного уровня, установлено, что полученные в среднем по группе значения сопоставимы и не имеют статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Средние значения основных фармакокинетических параметров у добровольцев, принимавших сравниваемые препараты, сопоставимы и не имеют статистически значимых различий (C_{max} соответственно $0,48 \pm 0,12$ 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 $20,25 \pm 0,9$ ($p > 0,05$)). Таким образом, достигнута статистическая цель исследования, направленная на доказательство того, что при однократном разовом приеме изучаемого препарата абсорбируется не меньшее количество кальция, чем при приеме препарата сравнения. Показана

сопоставимая биодоступность препаратов по первичной фармакокинетической конечной точке (AUC_{0-8} и C_{max}).

Так же не было выявлено значимых различий по вторичной фармакодинамической конечной точке. Среднее содержание кальция в моче при приеме тестируемого препарата составило $207,8 \pm 33,6$ мкг/мл, при приеме референсного препарата - $201,5 \pm 34,3$ мкг/мл ($p > 0,05$); так же статистически значимо не отличалась экскреция кальция с мочой, значение кальциево-креатининового коэффициента сохранялось в пределах физиологической нормы, как после приема исследуемого препарата, так и после приема референсного препарата. В исследовании была отмечена однонаправленная динамика IPTH: сопоставимое снижение концентрации паратиреоидного гормона через 2 часа после приема, как исследуемого препарата, так и референтного препарата ($51,2 \Delta\%$ и $52,3 \Delta\%$ соответственно).

Дополнение фармакодинамических конечных точек к первичным фармакокинетическим конечным точкам расширяет возможности оценки биодоступности препаратов аналогов эндогенных соединений [18].

Для проведения экспертной оценки всасывания эндогенного вещества кальция из различных ЛП и сравнения биодоступности, наряду с использованием стандартного способа расчета площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» общего кальция сыворотки, целесообразно оценивать экскрецию кальция с мочой с пересчетом на экскрецию креатинина и изменение уровня паратиреоидного гормона у добровольцев. Расчет экскреции кальция с мочой с пересчетом на экскрецию креатинина дает возможность учитывать гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию эндогенных соединений, включая механизмы выведения соединений. Снижение концентрации ПТГ после приема препарата, содержащего кальций, является проявлением биологически значимого эффекта. Совокупный учет этих параметров дает возможность провести объективную экспертную оценку относительной

биодоступности лекарственных средств, содержащих эндогенное вещество – кальций.

Таким образом, 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. [18, 216].

Препараты, содержащие ионы железа, относятся к ЛП – аналогам эндогенных соединений. В РФ, и на территории стран, участников ЕАЭС препараты, содержащие ионы железа, регистрируются для обращения на фармацевтическом рынке как ЛП.

Проведен систематический обзор, используя принцип PICOS, по изучению биодоступности ЛП, аналогов эндогенных соединений, содержащих железо, для анализа дизайнов, учета эндогенного уровня и корректировки фармакокинетических параметров в результатах КИ, опубликованных в литературе за период с 2015 по 2025 г. Поиск выявил 346 записей, из которых 320 остались после удаления дубликатов. После скрининга заголовков и аннотаций 24 исследований были отобраны для полнотекстовой оценки. В итоге только 6 исследований соответствовали критериям включения в качественный синтез. Было выявлено, что существует значительная вариабельность между лабораториями и методами измерения основных биомаркеров железа; классические биомаркеры не позволяют точно разделить эндогенное и экзогенное железо; стабильные изотопы железа с ICP-MS анализом представляют наиболее точный подход.

Нами были проведены КИ для изучения фармакокинетики ЛП, содержащих ионы железа у пациентов с подтвержденным дефицитом железа [34]. В исследовании принимали участие пациентки сопоставимые по основным показателям обмена железа, таким как уровень гемоглобина, железо, насыщение трансферрина железом, но статистически значимо $p < 0,05$ различались по уровням

ферритина и гепсидина. Была отмечена статистически значимая зависимость / корреляция между уровнем гепсидина и ферритина у пациентов с анемией - коэффициент Пирсона (-0,875, p -value < 0,01, 95% CL -0,657–0,958); у пациентов с анемией на фоне хронических заболеваний – статистической значимости не выявлено.

Учитывая, высокий эндогенный уровень железа и волнообразное колебание его после приема, в данном исследовании был предусмотрен расчет фармакокинетических параметров с учетом эндогенного уровня. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-10} базального уровня железа у пациентов с ЖДА + АХЗ статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем таковое у пациентов с ЖДА ($111,3 \pm 13,0$ мкмоль*час/л против $169,46 \pm 35,81$ мкмоль*час/л). Применение ЛП, содержащих 200 мг сульфата железа в комбинации с 120 мг аскорбиновой кислотой у пациентов с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний, привело к статистически значимому повышению среднего значения AUC_{0-10} по сравнению с базовым значением AUC_{0-10} ($151,11 \pm 24,71$ против $111,3 \pm 13,0$ мкмоль*час/л, $p < 0,05$). Но, это значение было статистически значимо ниже, чем таковое у пациентов с железодефицитной анемией ($319,681 \pm 63,36$ против $169,49 \pm 35,81$ мкмоль*час/л, $p < 0,05$).

Так же различалось значение максимальной концентрации железа (C_{max}) в крови: у пациенток с железодефицитной анемией значение составило $25,2 \pm 7,4$ мкмоль/л; у пациенток с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний - составило $5,4 \pm 3,5$ мкмоль/л.

Результаты данного исследования показали различные значения параметров фармакокинетики ЛП, содержащих 200 мг сульфата железа в комбинации с 120 мг аскорбиновой кислотой у пациенток с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний и у пациенток с железодефицитной анемией.

Была построена регрессионная модель зависимости железа, гепсидина, ферритина и исходных показателей AUC_{0-10} , AUC_{0-10} после приема препаратов железа, C_{max} для обеих исследуемых групп.

В группе пациентов с железодефицитной анемией была выявлена следующая корреляционная связь:

- между значением железа и значением AUC_{0-10} после приема препаратов (составила: 0,524 ($p < 0.001$) (заметная и умеренная положительная, по шкале Чеддока); в полученной модели учтены 27,5% факторов, определяющих изменения уровня AUC_{0-10});
- между значениями гепсидина и C_{max} (0,252 слабая, положительная, $p = 0,006$; полученная модель учитывает 6,3% факторов, определяющих изменения уровня C_{max}).
- между значением ферритина и значением базового AUC_{0-10} составила: 0,251 ($p = 0.001$) (слабая и умеренная положительная, по шкале Чеддока); в полученной модели учтены 6,3% факторов, определяющих изменения уровня AUC_{0-10});
- между значением ферритина и значением AUC_{0-10} после приема препаратов (составила: 0,324 ($p < 0.001$) (умеренная положительная, по шкале Чеддока); в полученной модели учтены 10,5% факторов, определяющих изменения уровня AUC_{0-10}).

В группе пациенток с железодефицитной анемией и с дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний корреляционная связь была выявлена:

- между значением железа и значением AUC_{0-10} после приема препаратов (составила: 0,461 ($p = 0.002$) (заметная и умеренная положительная, по шкале Чеддока); в полученных моделях учтены 21,3% факторов, определяющих изменения уровня AUC_{0-10});
- между значениями гепсидина и значением базового AUC_{0-10} (0,0981 слабая, положительная, $p < 0,001$; полученная модель учитывает 0,9% факторов, определяющих изменения уровня AUC_{0-10});
- между значениями гепсидина и AUC_{0-10} после приема препаратов железа (0,318 умеренная, положительная, $p < 0,01$; полученная модель учитывает 10,1% факторов, определяющих изменения уровня AUC_{0-10});

➤ между значением ферритина и значением базового AUC_{0-10} составила: (0,349 ($p < 0.001$)) (слабая и умеренная положительная, по шкале Чеддока); в полученной модели учтены 12,2% факторов, определяющих изменения уровня AUC_{0-10});.

➤ между значением ферритина и значением AUC_{0-10} после приема препаратов (составила: 0,219 ($p = 0.007$)) (умеренная положительная, по шкале Чеддока); в полученной модели учтены 4,8 факторов, определяющих изменения уровня AUC_{0-10}).

Полученные результаты подтверждают, что эффективность применения препаратов железа для компенсации его дефицита у пациентов с повышенным уровнем гепсидина ограничена из-за снижения биодоступности железа из пероральных препаратов.

При планировании исследований сравнительной биодоступности препаратов железа на пациентах с железодефицитом, рациональным будет проводить стратификацию по уровню гепсидина.

Таким образом, 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альтернативный (адаптивный) дизайн клинического исследования (КИ) представляет собой двухэтапный групповой последовательный дизайн с переоценкой размера выборки на основе результатов, полученных на первом этапе. В 2026 г. Международный совет по гармонизации (ICH / International Council on Harmonisation) планирует выпустить новое руководство по планированию, проведению, анализу и интерпретации адаптивных КИ [152]. 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 в КИ БЭ возможен для ограниченного ряда лекарственных препаратов.

Разработка алгоритма выбора альтернативных решений, по которым будут выбираться случаи обоснованного использования альтернативного дизайна, систематизация и анализ имеющихся результатов проведенных исследований с использованием адаптивного дизайна, создание базы данных, содержащей сгруппированную информацию по планированию и результатам проведенных исследований с использованием адаптивного дизайна, повышает научную обоснованность, качество планирования и регуляторную приемлемость КИ БЭ с адаптивным дизайном, что обеспечивает более эффективное использование данного подхода в биофармацевтических исследованиях и снижает риск методологических ошибок при определении размера выборки и интерпретации результатов [15, 44].

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 решает актуальную задачу и позволяет обосновать корректный выбор альтернативного дизайна КИ БЭ, выбрать популяцию для исследования, рассчитать достаточный объем выборки, обосновать первичные конечные точки в КИ лекарственных препаратов – аналогов эндогенных соединений.

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). 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 (Акт внедрения от 29.12. 2023 г. (Приложение Б). 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 52 - Расчет размера выборки для КИ БЭ, используя значениям CVintra БД

Формула	Переменные
Для перекрестного дизайна с данными CVintra	
$n = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^2 * 2 * CV^2 intra}{\Delta^2}$	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%); CVintra — 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 CVtotal	
$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 * 2 * CV^2 total}{2\alpha}$	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%); CVtotal — общий коэффициент вариабельности в %; Δ — критерий БЭ (обычно 0.05 для 95% доверительного интервала).
Формула расчета CVintra с данными 90% ДИ	
$CVintra = \sqrt{eMSE} - 1 * 100\%$	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 23):

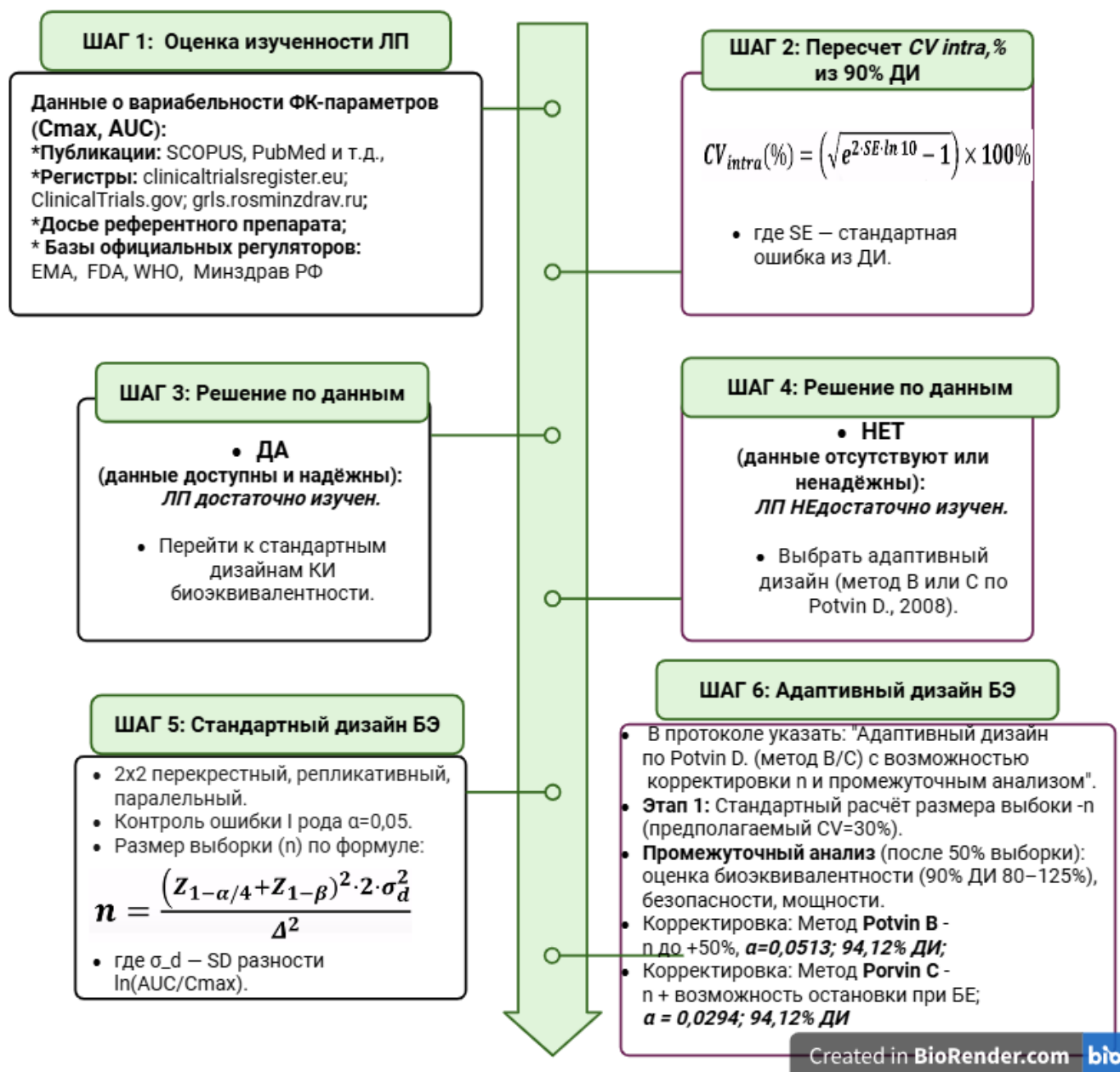


Рисунок 23 - Критерии принятия решений при выборе адаптивного дизайна биоэквивалентности [15]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АХЗ – анемия хронических заболеваний

БФИ – биофармацевтические исследования

БЭ - биоэквивалентность

ГРЛС - государственный реестр лекарственных средств

ДИ - доверительный интервал

ЖДА – железо дефицитная анемия

КИ – клинические исследования

ЛП - лекарственный препарат

МНН – международное непатентованное наименование

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»

C_{max} – максимальная концентрация изучаемого анализа

CV intra -коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности

ICH - международный совет по гармонизации

FDA - управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США

Mg - магний

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адонин, В.К. Особенности проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов -аналогов эндогенных соединений / В.К. Адонин, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.. 2015. - Т.3. - С.3-7.
2. Беловол, А. Н. Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа / А.Н. Беловол, С.А. Крапивко, П.П. Кравчун // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 4.(30). – С. 35-39.
3. Биоэквивалентность таблеток Иммунозин (ООО "Фармтехнология", Республика Беларусь) и Гроприносин® (ООО "Польфа" (Польша) для ОАО "Гедеон Рихтер" (Венгрия)) / Г.Г. Воронов, А.А. Яремчук, О.Н. Детинкин [и др.] // Рецепт. - 2014. - Т.4 - №96. - С.69-79.
4. Влияние повышенной экспрессии гепсидина на фармакокинетику сульфата железа у больных дефицитом железа на фоне анемии хронических заболеваний / Е. Э. Осипян., А. А. Махова, В. Н. Дроздов [и др.] // Терапия. - 2022. -Т. 8.- № 4. - С. 56-61.
5. Воспроизведенные лекарственные препараты прямого противовирусного действия для терапии гепатита С: особенности исследований биоэквивалентности / Н.Н. Ерёменко, Н.Е. Уварова, С.Ю. Сереброва [и др.] // Медицинский совет. - 2023. -Т.17. - №8. - С. 158–167.
6. ВЭЖХ определение, фармакокинетика и относительная биодоступность левофлоксацина производства ООО «ОЗОН», Россия / С. Н. Кондратенко, А. К. Стародубцев, Е. А. Сеник [и др.] // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2013. – Т. 1. – С. 23-26.
7. Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможные решения / В. П. Жердев, Г. Б. Колыванов, А.

- А. Литвин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2003. – Т. 66. – № 2. – С. 60-64.
8. Громова, О. А. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Т. Р. Гришина // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9, № 8-9. – С. 52–56.
9. Губенко, А. И. Планирование программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения хронического вирусного гепатита С / А.И. Губенко, Н. Н. Ерёменко // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2019.- Т.9. - №1. - С.6-13.
10. Дискуссионные проблемы оценки качества воспроизведенных препаратов эзомепразола / С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, Л.М. Красных [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2019. -Т.53. - №1. - С.3-7.
11. Ерёменко, Н. Н. Модель логистической регрессии: влияние эндогенного уровня магния на концентрацию препаратов магния в исследовании биоэквивалентности / Н.Н. Ерёменко, Е.В. Ших, Г.В. Раменская // Химико-фармацевтический журнал. - 2023. - Т.57. - №5. - С.3-8.
12. Ерёменко, Н. Н. Экспертиза отдельных групп лекарственных средств / Н. Н. Ерёменко, А. И. Губенко, Г. В. Шукшина. — Текст : непосредственный // Руководство по экспертизе лекарственных средств : в 3 томах / под редакцией В. В. Косенко. — Москва: Типография Миттель Пресс, 2025. — Том 1, Глава VII. — С. 166–188.
13. Ерёменко, Н. Н. Анализ особенностей планирования исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном для лекарственных препаратов, аналогов эндогенных соединений адеметионина / Н.Н. Ерёменко // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2025. - Т.14.- №2.- С. 204-211.
14. Ерёменко, Н. Н. Влияние пищи на биодоступность лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности: сравнительный анализ нормативных документов / Н. Н. Ерёменко // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2025. - Т.13. - №1. - С. 86-93.

15. 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.47-54.
16. Ерёменко, Н.Н. Динамика уровня паратиреоидного гормона для сравнительной оценки всасывания препаратов кальция из желудочно-кишечного тракта /Н. Н. Ерёменко, Е. В. Ших // Патогенез. - 2016. - Т.14. - №4. - С.69-73
17. Ерёменко, Н.Н. Изучение гомеостатических механизмов поддержания уровня эндогенного кальция для сравнительной оценки всасывания препаратов кальция из желудочно-кишечного тракта / Н. Н. Ерёменко, Е. В. Ших, С. Ю. Сереброва // Молекулярная медицина. - 2018. - Т.16.- №4.- С.29-34.
18. Ерёменко, Н.Н. Исследование фармакокинетики препаратов кальция с оценкой фармакодинамических конечных точек / Н.Н. Ерёменко, Е.В. Ших, С.Ю. Сереброва // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т.7.- С.25-28.
19. 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. - 53. - №10. - С. 57-64.
20. Ерёменко, Н.Н. Оценка фармакокинетики эндогенных соединений на примере препаратов кальция / Н. Н. Ерёменко, Д. В. Горячев, Е. В. Ших // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2017. - Т.7. - №2. - С.104-110.
21. Ерёменко, Н. Н. Фармакокинетические исследования (исследования биодоступности) препаратов магния / Н. Н. Ерёменко, 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.
22. Значение для клинической практики ранней диагностики дефицита магния при определении его в различных биосубстратах / О. А. Громова, Т. Ю. Торшин, А.

Ю. Волков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. - Т.14. - №5. - С.101-110

23. Клинико-фармакологические подходы к изучению фармакокинетических параметров препаратов-аналогов эндогенных соединений, содержащих кальций / Н. Н. Ерёменко, Е. В. Ших, С. Ю. Сереброва [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т.81. - №8. - С. 19-22.

24. Клиническое значение повышенной экспрессии гепсидина у больных анемией хронических заболеваний с дефицитом железа / Е. Э. Осипян, А. А. Махова, В. Н. Дроздов [и др.] // Фарматека. - 2022. - Т.29.-№ 11/12.- URL: <https://pharmateca.ru/articles/Klinicheskoe-znachenie-povyshennoi-ekspressii-gepsidina-u-bolnyh-anemiei-hronicheskikh-zabolevanii-s-deficitom-jeleza.html>. (дата обращения: 03.12.2024).

25. Красных, Л. М. Сравнительное фармакокинетическое изучение препаратов тилорона с помощью разработанной методики ВЭЖХ / Л. М. Красных, А. Ю. Савченко, Г. В. Раменская // Клиническая фармакокинетика. – 2005. –Т. 2. – С.30-34.

26. Миронов, А. Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств : в 4 т. / А. Н. Миронов. — Москва: Гриф и К, 2013. — Т. 1. — 328 с.

27. МР 2.3.1.0253–21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации. — Москва: Роспотребнадзор, 2021. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.

28. О биоэквивалентности Анвифена и Фенибута / А. В. Жезлова, В. Г. Белолипецкая, С. В. Благодатских [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. –Т. 74. – № 5. – С. 43-44.

29. О надлежащей клинической практике Евразийского экономического союза: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79: (вместе с «Правилами надлежащей клинической практики...»). – Текст:

электронный // Официальный сайт Евразийского экономического союза. – URL: eaeunion.org (дата обращения: 08.07.2026).

30. О Руководстве по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь: Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16 января 2018 г. № 2: (вместе с «Руководством по качеству лекарственных препаратов...»). – Текст: электронный // Официальный сайт Евразийского экономического союза. – URL: eaeunion.org (дата обращения: 08.07.2026).

31. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85: (вместе с «Правилами проведения исследований...»). – Текст: электронный // Официальный сайт Евразийского экономического союза. – URL: eaeunion.org (дата обращения: 08.07.2026).

32. Особенности диагностики дефицита железа у больных с различными патогенетическими вариантами анемии / А. В. Поздняков, А. А. Астаповский, В. Н. Дроздов, Е. В. Ших // Фармакология & Фармакотерапия. — 2025. — № 5. – С. 18-22.

33. Особенности планирования и оценки исследований биоэквивалентности эндогенных веществ на примере мелатонина / Д. П. Ромодановский, А. П. Соловьева, А. С. Насонов, И. В. Кокин // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – Т. 4. – С. 17-21.

34. Особенности фармакокинетики препаратов железа у больных с анемией хронических заболеваний. Когортное исследование / А. В. Поздняков, А. А. Астаповский, В. Н. Дроздов [и др.] // Фарматека. – 2026. – Т. 33. – № 1. – С. 180-186.

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

36. Подход к количественному определению эндогенных веществ в биожидкостях хроматографическим методом с использованием математического аппарата / В. В. Смирнов, Л. М. Красных, Г. В. Раменская [и др.] // Фармакокинетика и Фармакодинамика. - 2021. - Т. 2. - С.11-18.
37. 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. Ерёменко // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 92-98.
38. Рациональные комбинации в фармакотерапии железодефицита / Е. В. Ших, А. А. Махова, Н. Н. Ерёменко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2023. - Т.22. - №3.- С. 108-116.
39. Роль гепсидина в развитии дефицита железа у больных хроническими заболеваниями и методы фармакологической коррекции связанной с ними анемии / Е. Э. Осипян, В. Н. Дроздов, С. Ю. Сереброва [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. – 83. – № 9. – С.13-19.
40. Ромодановский, Д. П. Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов: : дис. ... докт. мед. наук: 14.03.06 / Ромодановский Дмитрий Павлович; Ярославский государственный медицинский университет. — Ярославль, 2020—450 с.
41. Ромодановский, Д.П. Регуляторные требования Европейского агентства по лекарственным средствам к оценке биоэквивалентности препаратов с модифицированным высвобождением / Д. П. Ромодановский, Н. Н. Ерёменко, Д. В. Горячев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.. 2019. - Т.9.- №1. - С. 28-33.
42. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон № 61-ФЗ: принят Государственной Думой 24 марта 2010 года:

одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года. – URL: pravo.gov.ru (дата обращения: 08.05.2026). – Текст: электронный.

43. Сверхнизкий уровень магния в эритроцитах как значимый фактор патогенеза пограничных психических расстройств / У.Е. Копицына, Т.Р. Гришина, И.Ю. Тогшин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2015. - Т.115. - №11. - С. 85-96.

44. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622327 Российская Федерация. Значения коэффициента вариабельности и фармакокинетических параметров лекарственных препаратов для исследования биоэквивалентности – база данных: № 2023622327: заявл. 2023: опубл. 2023 / Ерёменко Н. Н., Горячев Д. В., Гаврилова Е. Е., Трубин В. Ю. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень.

45. Смирнов, В. В. Разработка комплексного подхода оценки активности основных изоферментов метаболизма лекарственных средств для изучения их фармакокинетики на различных этапах исследований *in vivo*, а также персонализации фармакотерапии: : дис. ... докт. фарм. наук: 14.03.06; 14.00.25 / Смирнов Валерий Валерьевич; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. — Москва, 2020. — 252 с.

46. Современные регуляторные требования FDA к валидации биоаналитических методик в сравнении с требованиями ЕАЭС / Н. Е. Уварова, Н. Н. Ерёменко, Г. В. Раменская [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2019. - Т.53.- №8. - С.45-52.

47. Соответствие профиля растворения Ферретаб Комп требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам модифицированного высвобождения: Оптимизация биофармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств / Е. В. Ших, Н. Н. Ерёменко, А.Е. Пахомова [и др.] // Фармакология & Фармакотерапия. - 2024. - Т. 4. – С. 8–16.

48. Фармакологическая гастропротекция: показания, возможности и риски / С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Е. Ю. Есакова [и др.] // Медицинский совет. - 2025. -Т.15. - С. 74-84.
49. Шалина, М. А. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность / М. А. Шалина, М. И. Ярмолинская, Е. И. Абашова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 3. – С. 83-94.
50. 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 др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2018. - Т.8. - № 1. - С. 6-10.
51. A randomized, volunteer, pharmacokinetic study comparing absorption and bioavailability of coral calcium with calcium carbonate and calcium citrate malate supplements / V. Narayanan, S. Pallear, A. Mane [et al.] // European Journal Pharmaceutical and Medical Research. – 2018. – № 5 – (12). – P. 341.
52. A Systematic Review of Isotopically Measured Iron Absorption in Infants and Children Under 2 Years / S. Gallahan, E. M. S. Santos, L. S. T. M. Santos [et al.] // Nutrients. – 2024. – Vol. 16. – № 22. – P. 3834.
53. Abbaspour, N. Review on iron and its importance for human health / N. Abbaspour, R. Hurrell, R. Kelishadi // Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences. – 2014. – . Vol.19. – № 2. – P. 164-174.
54. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics: Guidance for Industry / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). – Silver Spring: FDA, 2019. – 37 p. – URL: <https://www.fda.gov/media/78495/download> (дата обращения: 08.05.2026).
55. Adaptive designs were primarily used but inadequately reported in early phase drug trials / Y. Wang, H. C. S. Yan, J. J. Oliver [et al.] // BMC Medical Research Methodology. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 130.

56. Adjusting ferritin concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project / S. M. Namaste, F. Rohner, J. Huang [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2017. – Vol. 106, № 1. – P. 359S–371S.
57. Agarwal, S. Analysis of Pyridostigmine Bromide in Human Plasma and its Application in Bioequivalence Studies / S. Agarwal, S. Singhal, B. P. Srinivasan // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2007. – Vol. 30. – № 17. – P. 2605-2615.
58. Aikawa, J. K. Magnesium metabolism in human beings: studies with Mg²⁸ / J.K. Aikawa, G.S. Gordon, E.L. Rhoades // Journal of Applied Physiology. – 1960. – Vol. 15. – № 3. – P. 503-507.
59. Al Alawi, A. M. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions / A.M. Al Alawi, S.W. Majoni, H. Falhammar // International Journal of Endocrinology. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-17.
60. Altura, B. M. Role of magnesium in patho-physiological processes and the clinical utility of magnesium ion selective electrodes / B.M. Altura, B.T. Altura // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 1996. – Vol. 56. – № sup224. – P. 211-234.
61. An Algorithm to Assess Calcium Bioavailability from Foods / C. M. Weaver, M. Wastney, A. Fletcher [et al.] // The Journal of Nutrition. – 2024. – Vol. 154. – № 3. – P. 921-927.
62. Animasahun, B. A. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in children: physiology, epidemiology, aetiology, clinical effects, laboratory diagnosis and treatment: literature review / B.A. Animasahun,, A.Y. Itiola // Journal of Xiangya Medicine. – 2021. – Vol.6. – P. 22-22.
63. Applications of Adaptive Designs in Generic Drug Development / J. Lee, K. Feng, M. Xu [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2021. – Vol. 110. – № 1. – P. 32-35.

64. Assessment of bioavailability of Mg from Mg citrate and Mg oxide by measuring urinary excretion in Mg-saturated subjects / T. Werner, M. Kolisek, J. Vormann [et al.] // *Magnesium Research*. – 2019. – Vol. 32. – № 3. – P. 63-71.
65. Association Between Calcium Supplementation and the Risk of Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.G. Sim, Y.N. Teo, Y.H. Teo [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2023. – Vol. 32. – № 10. – P. 1230-1239.
66. Awoniyi, A. Dietary Iron Uptake and Absorption / A. Awoniyi, O. Daniel, O. Babatunde // *Biochemistry* / ed. Y. Karamanos. IntechOpen, 2024. – Vol. – 59, chap. 3.
67. Barbullushi (Rucaj), A. The Role of Hepcidin, sTfR, and sTfR/Log Ferritin Index for the Differential Diagnosis of Iron Deficiency Anemia and Anemia of Chronic Disease. / A. Barbullushi (Rucaj) // *International Journal of Biomedicine*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 45-51.
68. Basrowi, R. W. Optimizing iron adequacy and absorption to prevent iron deficiency anemia: The role of combination of fortified iron and vitamin C / R. W. Basrowi, C. Dilantika // *World Nutrition Journal*. – 2021. – Vol. 5. – № S1. – C. 33-39.
69. Bayesian Two-Stage Adaptive Design in Bioequivalence / S. Liu, J. Gao, Y. Zheng [et al.] // *The International Journal of Biostatistics*. – 2020. – Vol.16. – № 1. – P.20180105.
70. Beheshti, S. Prediction of the Oral Bioavailability Correlation Between Humans and Preclinical Animals / S. Beheshti, A. Shayanfar // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. – 2020. – Vol. 45. – № 6. – P. 771-783.
71. Benefits and Risks of Early Life Iron Supplementation / S.A. McMillen, R. Dean, E. Dihadja [et al.] // *Nutrients*. 2022. – Vol. 14. – № 20. – P. 4380.
72. Bioavailability of Alendronate and Vitamin D3 in an Alendronate/Vitamin D3 Combination Tablet / A. E. Denker, M. S. Lazarus, G. S. Shugarts [et al.] // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2011. – Vol. 51. – № 10. – P. 1439-1448.
73. Bioavailability of calcium in an enriched postbiotic system compared to calcium citrate in healthy postmenopausal females; A randomized, double-blind, comparator-

controlled, crossover study / M. Friling, A. Haber, S Furman-Assaf. [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2023. – Vol. 10. – C. 1073622.

74. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review / M. R. Pardo, E. Vilar Garicano, I. San Mauro Martín [et al.] // *Nutrition*. – 2021. – Vol. 89. – P.111294.

75. Bioequivalence Assessment of Endogenous Drug Substances: Pharmacokinetics and Statistical Evaluation / P. Colucci, M. Pasternyk-Di Marco, D. Potvin [et al.] // In: *Generic Drug Product Development: Bioequivalence*, First Edition 2007. – 24 p.

76. Bioequivalence assessment of two simvastatin tablets in healthy Taiwanese volunteers / C.-M. Tseng, C.-C. Huang, M.-C. Ho [et al.] // *Journal of Food and Drug Analysis*. – 2020. – Vol. 15. – № 1. – P.14-21.

77. Bioequivalence of Cholicerin Soft Capsule to Gliatilin Soft Capsule (Choline Alphoscerate 400 mg) / H.-A. Kang, S. Kim, S.-R. Kang [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2010. – Vol. 40. – № 2. – P.109-115.

78. Bioequivalence of nicergoline tablets in healthy volunteers / G. X. Li, S. X. Xia, D. C. Huang [et al.] // *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2007. – P. 949-952.

79. Bioequivalence of Tofim Tablet to Grandaxin Tablet (Tofisopam 50 mg) / H. Y. Cho, S. B. Lee, J. S. Choi [et al.] // *J. Appl. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 9. – № 2. – P. 118-123.

80. Bioequivalence Studies for Submission in ANDAs during the COVID-19 Pandemic: guidance for industry / U.S. Food and Drug Administration. – 2023. – Текст : электронный // U.S. Food and Drug Administration: official website. – URL: [fda.gov](https://www.fda.gov) (дата обращения: 08.03.2026).

81. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA: guidance for industry / United States Food and Drug Administration. – Silver Spring: FDA, 2021. – Text: electronic. // U.S. Food and Drug Administration: official website. – URL: [fda.gov](https://www.fda.gov) (дата обращения: 08.03.2026).

82. Bioequivalence study of levofloxacin tablets in healthy Indian volunteers using HPLC / A. Das, S. K. Ghosh, S. G. Sankar [et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 2011. – Vol. 61. – № 01. – P. 61-65.
83. Bioequivalence Study of Two Enteric-coated Formulations of Pantoprazole in Healthy Volunteers under Fed Conditions / A. Filipe, T. Almeida, R. Neves [et al.]// *Arzneimittelforschung*. – 2008. – Vol. 58, № 9. – P. 451–456.
84. Biopharmaceutics Classification System (BCS) and Biowaiver: Biowaiver Monographs: [Electronic database] / International Pharmaceutical Federation (FIP). – The Hague: FIP, 2026. – URL: fip.org (дата обращения: 08.07.2026).
85. Bisen, S. S. An overview of adaptive clinical trials / S. S. Bisen, S. G. Sreelesh // *Translational Orthopedics*. Elsevier, – 2024. – P. 275-278.
86. Blancquaert, L. Predicting and Testing Bioavailability of Magnesium Supplements / L. Blancquaert, C. Vervaet, W. Derave // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 7. – P. 1663.
87. Boehler, M. Biocomparison Study of Adult and Paediatric Dose Strengths of the Prostacyclin Receptor Agonist Selexipag / M. Boehler, P. N. S. Hoever, E. S. G. van Giersbergen // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. – 2018. – Vol. 43. – № 1. – P. 115-120.
88. Bohn, T. Dietary Factors Influencing Magnesium Absorption in Humans / T. Bohn // *Current Nutrition & Food Science*. – 2008. – Vol. 4. – № 1. – P. 53-72.
89. Butkevych, T. Development of the composition and technology of an orodispersible film with melatonin and magnesium citrate / T. Butkevych, Z. Polova, S. Savchenko // *The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. – 2023. – Vol. 139. – № 2. – P. 105-112.
90. Calcium Intake and the Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / A. Bahrami, M. Mohammadzadeh, F. Abdi [et al.] // *Clinical Nutrition Research*. – 2024. – Vol. 13. – № 4. – P. 284-294.
91. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / B. Shea, G. Wells, A. Cranney [et al.] // ed. The

- Cochrane Collaboration. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, – 2004. – P. CD004526.pub2.
92. Calcium Supplements and Risk of CVD: A Meta-Analysis of Randomized Trials / X. Huo, J. Zhang, H. L. Zheng [et al.] // *Current Developments in Nutrition*. – 2023. – Vol. 7. – № 3. – P. 100046.
 93. Calcium-deficiency assessment and biomarker identification by an integrated urinary metabonomics analysis / M. Wang, J. Wang, X. Ye [et al.] // *BMC Medicine*. – 2013. – Vol. 11. – №1. – P. 86.
 94. Cauley, J. A. Estrogen and bone health in men and women / J.A. Cauley // *Steroids*. – 2015. – Vol. 99. – P. 11-15.
 95. Chamniansawat, S. Current opinion on the regulation of small intestinal magnesium absorption / S. Chamniansawat, N. Suksridechacin, N. Thongon // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29. – № 2. – P. 332-342.
 96. Chow, S. C. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. / S.C. Chow, J.P. Liu // 2nd ed., rev. and exp. – New York: Marcel Dekker, 2000. – xii, 584 p. – (Biostatistics: a series of references and textbooks).
 97. Chow, S. C. Sample Size Calculations in Clinical Research / S.C. Chow, J. Shao, H. Wang – New York: Marcel Dekker, 2003. – 384 p. – (Biostatistics; 11).
 98. Chung, I. A post hoc analysis of intra-subject coefficients of variation in pharmacokinetic measures to calculate optimal sample sizes for bioequivalence studies / I. Chung, J. R. Kim // *Translational and Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 26. – №1. – P. 6.
 99. Circulating Ionized Magnesium as a Measure of Supplement Bioavailability: Results from a Pilot Study for Randomized Clinical Trial / J. Zhan, T.C. Wallace, S.J. Butts [et al.] // *Nutrients*. –2020. –Vol. 12. – № 5. – P.1245.
 100. Circulating Ionized Magnesium: Comparisons with Circulating Total Magnesium and the Response to Magnesium Supplementation in a Randomized Controlled Trial / M.R. Rooney, K.D. Rudser, A. Alonso [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. 263.

101. Clinical Evaluation of the Magnesium Absorption Kinetics in Human Plasma Upon Oral Intake of Magnesium-based Products: ClinicalTrials.gov ID NCT06225349. – URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06225349> (date of access: [11.02.2025]). – Text: electronic.
102. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Molsidomine: From Immediate-Release to Prolonged-Release Once-Daily Formulations / A. Herchuelz, P. J. de Devach, N. S. Ghani [et al.] // American Journal of Drug Delivery. – 2004. – Vol. 2. – P. 131-141.
103. Clinical pharmacology and Biopharmaceutics review(s) UPTRAVI®: New Drug Application [NDA 207947] / U.S. Food and Drug Administration. – 2015. – URL: [fda.gov](https://www.fda.gov) (date of access: [01.02.2025]). – Text: electronic.
104. Comparative bioavailability and tolerability study of two intramuscular formulations of thiocolchicoside in healthy volunteers / M. P. Ferrari, G. Gatti, C. Fattore [et al.] // European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. – 2001. – Vol. 26, № 4. – P. 257–261.
105. Comparative Clinical Study on Magnesium Absorption and Side Effects After Oral Intake of Microencapsulated Magnesium (MAGSHAPETM Microcapsules) Versus Other Magnesium Sources / D. Pajuelo, J.M. Meissner, T. Negra [et al.] // Nutrients. – 2024. – Vol. – 16. – № 24. – P.4367.
106. Comparative study of the bioavailability of magnesium salts / N. N. Eremenko, E. V. Shikh, S. Y. Serebrova [et al.] // Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2019. – Vol. 34. – № 3.
107. Comparison of the Absorption of Calcium Carbonate and Calcium Citrate after Roux-en-Y Gastric Bypass / P. Tondapu, D. Provost, B. Adams-Huet [et al.] // Obesity Surgery. – 2009. – Vol.19. – № 9. – P. 1256-1261.
108. Connected Papers: Find and explore academic papers: [Electronic resource]: [Website]. – URL: <https://www.connectedpapers.com/> (дата обращения: 08.07.2026).
109. Controlled Trial of the Effect of Calcium Supplementation on Bone Density in Postmenopausal Women / B. Dawson-Hughes, G. E. Dallal, E. A. Krall [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1990. – Vol. 323. – № 13. – P. 878-883.

110. De Brito, E. D. C. A. Iron metabolism disorders of patients with chronic paracoccidioidomycosis / E. D. C. A De Brito // PLOS ONE. – 2023. – Vol. 18. – № 6. – P. e0282218.
111. Determination of metabolite of nicergoline in human plasma by high-performance liquid chromatography and its application in pharmacokinetic studies/ R. Zheng, Y.-H. Wu, D.-X. Jiang [et al.] // Journal of Pharmaceutical Analysis. – 2012. – Vol. 2. – № 1. – P. 62-66.
112. DePalma, R. G. Optimal serum ferritin level range: iron status measure and inflammatory biomarker / R. G. DePalma, V. W. Hayes, T. J. O’Leary // Metallomics. 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. mfab030.
113. Diagnosing iron deficiency: Controversies and novel metrics / J.A. Rusch, van der D.J. Westhuizen, R.S. Gill [et al.] // Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. – 2023. – Vol. 37. – № 4. – P. 451-467.
114. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / A. C. R. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine [et al.] // Washington (DC): National Academies Press (US) – 2011. – 1115 p.
115. Dilantika, C. Iron Absorption and its Influencing Factors to Prevent Iron Deficiency / C. Dilantika // Journal of Indonesian Specialized Nutrition. – 2023. – Vol. 1. – № 1. – P. 10-21.
116. Dissanayake, S. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances (‘endogenous drugs’): considerations to optimize study design / S. Dissanayake // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2010. – Vol. 69. – № 3. – P. 238-244.
117. Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds / M. Ates, S. Kizilarслан Malik [et al.] // Biological Trace Element Research. – 2019. – Vol. 192. – № 2. – P. 244-251.
118. Draft Guidance on Ethinyl Estradiol; Norethindrone: Product-Specific Guidance / United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – Silver Spring: FDA, 2024. – 4 p. – URL:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_018977.pdf (дата обращения: 08.02.2026).

119. Effectiveness of calcium supplementation in the prevention of gestational hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / Zhu Q, Yu Q, Liu M. [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2024. – Vol. 38. – P. 101174.
120. EMA. Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers / European Medicines Agency (EMA). – Amsterdam: EMA, 2016. – Official website. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers> (date of access: [10.05.2026]). – Text: electronic.
121. EMA. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Official website. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines> [10.05.2026]). – Text: electronic.
122. EMA. Overview of comments received on Lapatinib film-coated tablet 250 mg product-specific bioequivalence guidance: Reference No. EMA/CHMP/89249/2021 / European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – London: EMA, 2021. – 22 p. – URL: [europa.eu](https://www.ema.europa.eu) (дата обращения: 08.05.2026).
123. EMA. Product Assessment Report. International non-proprietary name: ombitasvir / paritaprevir / ritonavir: Procedure No. EMEA/H/C/003839/0000 / European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – London: EMA, 2014. – 135 p. – URL: [europa.eu](https://www.ema.europa.eu) (дата обращения: 08.04.2026).
124. Encyclopedia of Dietary Supplements / ed.: P. M. Coates, M. R. Blackman, G. M. Cragg [et al.]. – Online ed. – Boca Raton: CRC Press, 2004. – URL: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/b13959/encyclopedia-dietary-supplements-online> (дата обращения: 13.07.2025).

125. Eremenko, N. N. Complex method for calculating total serum calcium concentration / N. N. Eremenko, E. V. Shikh, S. Y. Serebrova // *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. – 2018. – Vol. 33. – №3. – P. 135-139.
126. European Pharmacopoeia: (11th edition) / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). – Strasbourg: EDQM, 2022. – Vol. 1. – URL: edqm.eu (дата обращения: 08.04.2026). – 2023.
127. Factors inhibiting intestinal calcium absorption: hormones and luminal factors that prevent excessive calcium uptake / K. Wongdee, M. Rodrat, J. Teerapornpuntakit [et al.] // *The journal of physiological sciences: JPS*. – 2019. – Vol. 69. – № 5. – P. 683-696.
128. FDA. Generic Drugs Forum (GDF) 2023: Celebrating 10 Years of the GDF: [Conference proceedings, 12–13 april, 2023 г.] / United States Food and Drug Administration, Small Business and Industry Assistance (SBIA). – Silver Spring: FDA, 2023.
129. FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation (draft guidance) / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). – Silver Spring: FDA, 2013. – 29 p. – URL: fda.gov (дата обращения: 13.07.2026).
130. FDA. U.S. Food and Drug Administration (FDA): [Electronic resource]: [Official website]. – Silver Spring: FDA, 2026. – URL: <https://www.fda.gov> (дата обращения: 08.07.2026).
131. Ferritin: A Biomarker Requiring Caution in Clinical Decision / B. Lemaire, M.A. Frias, O. Golaz [et al.] // *Diagnostics (Basel)*— 2024. – Vol.14. – № 4. – P. 386.
132. Ferroli, C. Bioavailability of vitamin B-6 in young and older men / C. Ferroli, P. Trumbo // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1994. – Vol. 60. – № 1. – P.68-71.
133. Ferroptosis in non-alcoholic liver disease: Molecular mechanisms and therapeutic implications. / Z. Cheng, H. Chu, Q. Zhu [et al/] // *Frontiers in Nutrition*. –2023. – Vol. 10. – C. 1090338.

134. Firoz, M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations / M. Firoz, M. Graber // *Magnesium Research*. – 2001. – Vol. 14. – № 4. – P. 257-262.
135. Food-Borne Nanocarriers for Calcium Delivery: A New Choice for Nutrient Supplements / N. Wang, Y. Zhang, W. Zhou [et al.] // *Foods*. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 308.
136. Formulation and bioequivalence of two valsartan tablets after a single oral administration / A.N. Zaid, R. Cortesi, A Qaddomi. [et al.] // *Scientia Pharmaceutica*. – 2011. – Vol. 79. – № 1. – P. 123-135.
137. Formulation and bioequivalence studies of choline alfoscerate tablet comparing with soft gelatin capsule in healthy male volunteers / M.H. Min, J.H. Park, J.H. Hur [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2019. Vol. 13. – P.1049-1058.
138. Genaro, P. S. Dietary calcium: strategies to optimize intake / P. S. Genaro, L. A. Martini // *Revista Brasileira de Reumatologia*. – Vol. 49. – P. 164-171.
139. Genome-wide meta-analysis of iron status biomarkers and the effect of iron on all-cause mortality in HUNT / M.R. Moksnes, S.E. Graham, K.H. Wu [et al.] // *Communications Biology*. – 2022. – Vol.5. – № 1. – P.591.
140. Gibson, R. S. *Principles of Nutritional Assessment Second* / R. S. Gibson. – 2nd ed. – Oxford; New York: Oxford University Press, 2005. – xx, 908 p.
141. Gibson, R. S. The Role of Diet- and Host-Related Factors in Nutrient Bioavailability and Thus in Nutrient-Based Dietary Requirement Estimates / R.S. Gibson // *Food and Nutrition Bulletin*. – 2007. – Vol. 28. – № 1. – P.S77-S100.
142. Glasdam, S.-M. The Importance of Magnesium in the Human Body: A Systematic Literature Review / S.-M. Glasdam, S. Glasdam, G. H. Peters // *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier, 2016. Vol. 73. – P. 169-193.
143. Glycated Walnut Meal Peptide–Calcium Chelates: Preparation, Characterization, and Stability / Z. Wang, Y. Liu, X. Chang [et al.] // *Foods*. – 2024. – Vol. 13. – № 7. – P. 1109.

144. Grayling, M. J. Two-Stage Adaptive Designs for Three-Treatment Bioequivalence Studies / M.J. Grayling, A.P. Mander, J.M.S. Wason // *Statistics in Biopharmaceutical Research*. – 2019. – Vol. 11. – № 4. – P. 360-374.
145. Gröber, U. Magnesium in Prevention and Therapy / U. Gröber, J. Schmidt, K. Kisters // *Nutrients*. 2015. – Vol. 7. – № 9. – P. 8199-8226.
146. Gueiros, I. D. D. S. Diagnósticos laboratoriais da anemia ferropriva: revisão de literatura / I.D.D.S. Gueiros, G.R.B.D. Souza // *Brazilian Journal of Health Review*. – 2025. – Vol. 8. – № 6. – P. e83547.
147. Guidance Document: Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies / Health Canada, Health Products and Food Branch. – Ottawa: Health Canada, 2018. – 32 p. – URL: https://publications.gc.ca/collections/collection_2018/sc-hc/H13-9-6-2018-eng.pdf (дата обращения: 10.05.2026).
148. Hartmann, J. A. E. Regulation des Calciumhaushaltes / J.A.E. Hartmann, H. Siggelkow // *Osteologie*. – 2023. – Vol. 32. – № 04. – P. 243-250.
149. Hepcidin Is a Reliable Marker of Iron Deficiency Anemia in Newly Diagnosed Patients with Inflammatory Bowel Disease / M. Stojkovic Lalosevic, L. Toncev, S. Stankovic [et al.] // *Disease Markers*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-5.
150. Higher bioavailability of magnesium citrate as compared to magnesium oxide shown by evaluation of urinary excretion and serum levels after single-dose administration in a randomized cross-over study / D. Kappeler, I. Heimbeck, C. Herpich [et al.] // *BMC Nutrition*. – 2017. – Vol. 3. – № 1. – P.7.
151. ICH.
URL:https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M13_Concept_Paper_2020_0710.pdf (дата обращения: 08.05.2026).
152. ICH. Adaptive Designs for Clinical Trials E20: ICH Harmonised Guideline / International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). – Geneva: ICH, 2025. – 39 p. – URL: ich.org (дата обращения: 08.05.2026).

153. ICH. Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms - Additional Strengths Biowaiver M13B: Scientific Guideline: [Draft guideline] / International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). – Geneva: ICH, 2025. – 30 p. – URL: ich.org (дата обращения: 08.05.2026).
154. ICH. Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms M13A : ICH Harmonised Guideline / International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). – Geneva: ICH, 2024. – 36 p. – URL: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M13A_Step4_Final_Guideline_2024_0723.pdf (дата обращения: 08.05.2026).
155. ICH. Guideline on Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9 : ICH Harmonised Guideline / International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). – Geneva: ICH, 2019. – 46 p. – URL: ich.org (дата обращения: 08.05.2026).
156. Institute of Medicine (IOM). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. – Washington, DC: National Academy Press, 1997.
157. Intestinal Calcium Absorption / K. Wongdee, K. Chanpaisaeng, J. Teerapornpuntakit [et al.] // Comprehensive Physiology / ed. R. Terjung. – Hoboken: John Wiley & Sons, 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 2047–2073.
158. Intra/inter subject variability of various anti-cancer drugs / K. Someswara Rao, B. PhaniBhushan Reddy, K. Srinivasu [et al.] // International Journal of Recent Scientific Research. – 2019. – Vol. 10. – P. 30218–30233– 2019.
159. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods / E. Piskin, D. Cianciosi, S. Gulec [et al.] // ACS Omega. – 2022. – Vol. 7. – № 24. – P. 20441-20456.
160. Iron deficiency / S.R. Pasricha, J. Tye-Din, M.U. Muckenthaler [et al.] // The Lancet. – 2021. – Vol.397. –№. 10270. – P. 233-248.

161. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Women with and without Obesity: NHANES 2001–2006 / S. Aguree, M. Kolb, L. E. Wenger [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – №10. – P. 2272.
162. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Potential Risk Factors in Bone Loss / J. Yang, Q. Li, Y. Feng [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 8. – P. 6891.
163. Iron Deficiency and Nephrotoxic Heavy Metals: A Dangerous Interplay? / P. Rawee, D. Kremer, I.M. Nolte [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 6. – P. 5315.
164. Iron Deficiency Anemia: Efficacy and Limitations of Nutritional and Comprehensive Mitigation Strategies // S. B. Kumar, S. R. Arnipalli, P. Mehta [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 14. – P.2976.
165. Iron Metabolism in Normal and Pathological Pregnancies and Fetal Consequences / C. Mégier, K. Peoc'h, V. Puy [et al.] // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P.129.
166. Iron oxide nanoparticles carried by probiotics for iron absorption: a systematic review / C. Ciont, A. I. Pop, M. Tofana, A. C. Farcas // *Journal of Nanobiotechnology*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 124.
167. Iron-related Biomarkers in the Diagnosis and Management of Iron Disorders / Y. Semenova, G. Bjørklund, M. Butnariu [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol.31. – №27. – P. 4233-4248.
168. Jamovi: (Version 1.6): [Программа для ЭВМ] / The jamovi project. – Sydney: Jamovi, 2021. – URL: <https://www.jamovi.org> (дата обращения: 08.01.2024).
169. Julious, S. A. Tutorial in Biostatistics. Sample sizes for clinical trials with Normal data / S. A. Julious // *Statistics in Medicine*. – 2004. – Vol. 23, № 12. – P. 1921–1986.
170. Kaji, I. Dynamics of Intestinal Calcium Absorption in Neonates / I. Kaji // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. 647-648.
171. Kärkkäinen, M. Postprandial parathyroid hormone response to four calcium-rich foodstuffs / M. Kärkkäinen, J. Wiersma, C. Lamberg-Allardt // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1997. – Vol. 65. – № 6. – P. 1726-1730.

172. Kaza, M. 10th Anniversary of a Two-Stage Design in Bioequivalence. Why Has it Still Not Been Implemented? / M. Kaza, A. Sokolovskyi, P.J. Rudzki // *Pharmaceutical Research*. – 2020. – Vol. 37. – № 7. – P. 140.
173. Kieser, M. Two-stage designs for cross-over bioequivalence trials / M. Kieser, G. Rauch // *Statistics in Medicine*. – 2015. – Vol. 34. – № 16. – P. 2403-2416.
174. Kinetics of Omeprazole Release from Enteric Dosage Forms of Different Manufacturers. / S.Yu. Serebrova, D.O. Kurguzova, L.M. Krasnykh [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. - 2024. - Vol.57. - №10. - P. 1647-1654.
175. Kressel, G. Bioavailability and Solubility of Different Calcium-Salts as a Basis for Calcium Enrichment of Beverages / G. Kressel // *Food and Nutrition Sciences*. – 2010. – Vol. 01. – № 02. – C. 53-58.
176. Lim, D. Adaptive designs for IVPT data with mixed scaled average bioequivalence / D. Lim, // *Pharmaceutical Statistics*. – 2023. – Vol. 22, – № 6. – P.-1116-1134.
177. Liu, J. Understanding the Factors Influencing the Ability of Calcium-Binding Peptides to Promote Calcium Absorption / J. Liu, N. Tang, Y. Cheng // *ACS Food Science & Technology*. – 2023. – Vol. 3. – № 3. – P.499-513.
178. Magnesium bioavailability after administration of sucrosomial® magnesium: results of an ex-vivo study and a comparative, double-blinded, cross-over study in healthy subjects / E. Brilli, S. Khadge, A. Fabiano [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2018. – Vol. 22. – № 6. – P. 1843–1851.
179. Magnesium Bioavailability and Tolerability Do Not Differ between Two Supplements with Different Release Properties / T. Greupner, I. Schneider, S. Gellert [et al.] // *Journal of Dietary Supplements*. – 2020. – Vol. 17. – № 4. – P. 454-466.
180. Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men / M. Verhas, K. de la Guéronnière, N. Gheldof [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2002. – Vol. 56. – № 5. – P.442-447.
181. Magnesium Deficiency and Cardiometabolic Disease / R. Fritzen, A. Davies, M. J. Marlow [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 10. – P. 2355.

182. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? / F.I. Wolf, V. Trapani, M. Simonacci [et al.] // *Magnesium Research*. – 2008. – Vol. 21. – № 1. – С. 58-64.
183. Magnesium Orotate and the Microbiome–Gut–Brain Axis Modulation: New Approaches in Psychological Comorbidities of Gastrointestinal Functional Disorders / C. Schiopu, G. Ștefănescu, S. Diaconescu [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 8. – P. 1567.
184. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial / Q. Dai, X. O. Shu, X. Deng [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2018. – Vol. 108. – № 6. – P. 1249-1258.
185. Magnesium Supplementation for the Prevention of Supraventricular Arrhythmias: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02206152: [Electronic resource] / University of Minnesota. – Bethesda: U.S. National Institutes of Health, 2017. – URL: clinicaltrials.gov (дата обращения: 08.05.2026).
186. Maladkar, M. A Novel Approach for Iron Deficiency Anaemia with Liposomal Iron: Concept to Clinic / M. Maladkar, S. Sankar, A. Yadav // *Journal of Biosciences and Medicines*. – 2020. – Vol. 08. – № 09. – С. 27-41.
187. Marzo, A. Open questions on bioequivalence: some problems and some solutions / A. Marzo // *Pharmacological Research*. – 1999. – Vol. 40. – № 4. – P.357-368.
188. Maurer, W. Controlling the type I error rate in two-stage sequential adaptive designs when testing for average bioequivalence / W. Maurer, B. Jones, Y. Chen // *Statistics in Medicine*. – 2018. – Vol. 37. – № 10. – P.1587-1607.
189. Meta-analysis of Calcium Bioavailability: A Comparison of Calcium Citrate with Calcium Carbonate / K. Sakhaee, T. Bhuket, B. Adams-Huet [et al.] // *American Journal of Therapeutics*. – 1999. – Vol. 6. – № 6. – P.313-322.
190. Mg status in inflammation, insulin resistance, and associated conditions / R. Da Rocha, A. Batista, F. Da Silva Lima [et al.] // *Nutrire*. – 2017. – Vol. 42. – № 1. – P. 6.

191. Micronutrient Deficiency in Children and Adolescents with Obesity—A Narrative Review / V. Calcaterra, E. Verduci, H. Cena [et al.] // *Children*. – 2023. – Vol. 10. – № 4. – P. 695.
192. Milman, N. T. A Review of Nutrients and Compounds, Which Promote or Inhibit Intestinal Iron Absorption: Making a Platform for Dietary Measures That Can Reduce Iron Uptake in Patients with Genetic Haemochromatosis / N.T. Milman / *Journal of Nutrition and Metabolism*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-15.
193. Mono- and biphasic plasma concentration-time curves of mesalazine from a 500 mg suppository in healthy male volunteers controlled by the time of defecation before dosing / T. B. Vree, E. Dammers, P. S. Exler [et al.] // *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2000. – Vol. 52. – № 6. – C. 645-652.
194. Mujtahed, S. M. Influential Factors in Intestinal Absorption and Renal Reabsorption of Calcium / S.M. Mujtahed, A.M. Sharifi // *SAMRIDDHI: A Journal of Physical Sciences, Engineering and Technology*. – 2023. – Vol. 15. – № 02. – C. 258-262.
195. Narmada, I. Contemporary Review on Solubility Enhancement Techniques / I. Narmada // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – C.110-120.
196. New Insights into Iron Deficiency Anemia in Children: A Practical Review / C. Moscheo, M. Licciardello, P. Samperi [et al.] // *Metabolites*. –2022. – Vol. 12. – № 4. – P. 289.
197. Notes on the Design of Bioequivalence Study: Lenacapavir Sodium: Guidance Document / World Health Organization, WHO Prequalification Team – Medicines (PQT/MED). – Geneva: WHO, 2024. – 3 p.
198. Notes on the Design of Bioequivalence Study: Nirmatrelvir + Ritonavir: Guidance Document / World Health Organization, WHO Prequalification Team – Medicines (PQT/MED). – Geneva: WHO, 2022. – 3 p.

199. Nowak, M. G. Pharmacokinetics of calcium from calcium supplements in healthy volunteers / M.G. Nowak, B. Szulc-Musioł, F. Ryszka // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 21. – № 2. – С. 109-112.
200. Odvina, C. V. Prevention of Thiazide-Induced Hypokalemia Without Magnesium Depletion by Potassium-Magnesium-Citrate: / C.V. Odvina, R.P. Mason, C.Y.C. Pak // *American Journal of Therapeutics*. – 2006. – Vol. 13. – № 2. – P. 101-108.
201. Okazaki, Y. Iron from the gut: the role of divalent metal transporter 1 / Y. Okazaki // *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. – 2024. – Vol. 74. – № 1. – С.1-8.
202. Optimal Food Matrix Model for Digestibility and Bioavailability of Calcium and Zinc / M. Khan, N. Ahmad, M. U. Nisa [et al.] // *Journal of Food Quality*. – 2024. – Vol. 2024. – P. 1-7.
203. PAN Wenfei. 铁生物标志物研究进展 / PAN Wenfei // *中国公共卫生*. – 2024. – Vol. 40. – № 9. – P.1132.
204. Pan, X. Vitamin C-Dependent Uptake of Non-Heme Iron by Enterocytes, Its Impact on Erythropoiesis and Redox Capacity of Human Erythrocytes / X. Pan, M. Köberle, M. Ghashghaieina // *Antioxidants*. – 2024. – Vol. 13. – № 8. – P.968.
205. PATIENT'S RISK; при проведении исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов. / Д.П. Ромодановский, Д.В. Горячев., А.Л. Хохдов [и др.] // *Медицинская этика*. - 2018. - Т. 6. - №1. - С. 26–32.
206. Penniston, K. L. Magnesium Supplementation Increases Urine Magnesium and Citrate in Stone Formers With Hypomagnesuria / K.L. Penniston, M.M. Coughlin, R.A. Jhagroo // *Journal of Renal Nutrition*. – 2025. –Vol.35. –№ 3. – P. 393-400.
207. Perspective: The Case for an Evidence-Based Reference Interval for Serum Magnesium: The Time Has Come / R. B. Costello, F. A. Nielsen, S. A. Anderson [et al.] // *Advances in Nutrition*. – 2016. – Vol. 7. – № 6. – P. 977-993.
208. Peters, G. J. Re-evaluation of Brequinar sodium, a dihydroorotate dehydrogenase inhibitor / G.J. Peters// *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2018. – Vol.37. – № 12. – P. 666-678.

209. Pharmacogenetic relevance of the CYP2C93 allele in a tenoxicam bioequivalence study performed on Spaniards / A.M. Peiró, J. Novalbos, P. Zapater, R. Moreu [et al.] // Pharmacological Research. – 2009. – Vol.59. – № 1. – P. 62-68.
210. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women / H. J. Heller, A. Stewart, C. Y. Haynes [et al.] // Journal of Clinical Pharmacology. – 2000. – Vol. 40. – № 11. – C. 1237-1244.
211. Pharmacokinetic Profile of Oral Magnesium Hydroxide / M. K. B. Dolberg, L. P. Nielsen, R. Dahl [et al.] // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2017. – Vol.120. – № 3. – P. 264-269.
212. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two simvastatin 40 mg tablets (Simvast and Zocor) in healthy human volunteers. / N. M. Najib, N. Idkaidek, A. Adel, [et al.] // Biopharmaceutics & Drug Disposition. – 2003. – Vol. 24. – № 5. – C.183-189.
213. Pharmacokinetics and bioequivalence study of three oral formulations of ambroxol 30 mg: a randomized, three-period crossover comparison in healthy volunteers / B. Jiang, J.L. Chen, H.G. Lou [et al.] // Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2014. – Vol. 52. – P. 920-926.
214. Pharmacokinetics and food impact assessment of ademetonine enteric-coated tablet as an endogenous substance drug in healthy Chinese volunteers / J. Zhang, H. Liu, L. Tang [et al] // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. – 2022. –Vol. 47. – № 6. – P. 738-744.
215. Pharmacokinetics of calcium absorption from two commercial calcium supplements / H. J. Heller, L. G. Greer, S. D. Haynes [et al.] // Journal of Clinical Pharmacology. – 1999. – Vol. 39. – № 11. – C. 1151-1154.
216. Pharmacokinetics of Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia: Comparison of Different Days, Cycles and Doses / R. Silvennoinen. K. Malminiemi, O. Malminiemi [et al.] // Pharmacology and Toxicology. – 2000. – Vol. 87. – № 5. – P.223-228.
217. Pharmacokinetics of two formulations of alendronate sodium/cholecalciferol (vitamin D3) tablets 70 mg/5600 IU: An open-label, randomized, single-dose, two-

treatment, two-period, two-sequence, cross-over, bioequivalence study / S. Thota, S. M. Khan, C. Gadiko [et al.] // *Clinical Research and Regulatory Affairs*. – 2013. – Vol. 30 – № 1-2. – P.14-22.

218. Physiologically based trimester-specific serum ferritin thresholds for iron deficiency in US pregnant women / Z. Mei, O.Y. Addo, M.E.D. Jefferds [et al.] // *Blood Advances*. – 2024. – Vol. 8. – № 14. – P. 3745-3753.

219. Possible Ways of Studying Pharmacokinetic Parameters of Calcium Preparations / N.N. Eremenko, D.V. Goraychev, S.Y. Serebrova [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – Vol. 52. – № 3. – P. 195-197.

220. Potassium-magnesium citrate versus potassium chloride in thiazide-induced hypokalemia/ L.A. Wuermsier, C. Reilly, J.R. Poindexter [et al.] // *Kidney International*. – 2000. – Vol. 57. – № 2. – P. 607-612.

221. Preoperative Calcium or Vitamin D Supplement in Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Jullamusi, N. Ratanaprasert, W. Pongsapich [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2025. – Vol. 135. – № 4. – P. 1267-1277.

222. Preparation, characterization, and stability assessment of a nano-delivery system loaded with phosvitin phosphopeptide-calcium chelate / L. Song, Y. Chen, Z. Liu [et al.] // *Food Bioscience*. – 2023. – Vol. 56. – P. 103306.

223. Present Knowledge in Nutrition: 0th ed. / eds. J. W. Erdman, I. A. Macdonald, S. H. Zeisel; 1 – Washington (DC): Wiley-Blackwell, 2012, 2012. – 1054 p. p.– ISBN 978-0-470-95917-6. – Text: direct.

224. Presentation of coefficient of variation for bioequivalence sample-size calculation / Y.L. Lee, W.Y. Mak, I. Looi [et al.] // *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – Vol.55. – № 07. – P. 633-638.

225. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews / M. J. Page, D. Moher, P. M. Bossuyt [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P.160.

226. Product Assessment Report. International non-proprietary name: dasabuvir: Procedure No. EMEA/H/C/003837/0000 / European Medicines Agency, Committee for

Medicinal Products for Human Use (CHMP). – London: EMA, 2014. – 119 p. – URL: europa.eu (дата обращения: 08.04.2026).

227. Product Assessment Report. International non-proprietary name: glecaprevir / pibrentasvir: Reference No. EMA/449689/2017 / European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – London: EMA, 2017. – 126 p. – URL: europa.eu (дата обращения: 08.04.2026).

228. Product-Specific Draft Guidance on Potassium Chloride Modified-Release Capsules: Guidance for Industry / United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – Silver Spring: FDA, 2015. – 3 p. – URL: fda.gov (дата обращения: 08.07.2026).

229. Product-Specific Draft Guidance on Prednisolone Sodium Phosphate: Guidance for Industry / United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – Silver Spring: FDA, 2024. – 4 p. – URL: fda.gov (дата обращения: 08.07.2026).

230. Product-Specific Draft Guidance on Progesterone: Guidance for Industry / United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – Silver Spring: FDA, 2024. – 4 p. – URL: fda.gov (дата обращения: 08.04.2026).

231. Product-Specific Guidance on Testosterone: Guidance for Industry / United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – Silver Spring: FDA, 2022. – 5 p. – URL: fda.gov (дата обращения: 08.04.2026).

232. Public Assessment Report. Decentralised procedure: Claire XL 500 mg prolonged-release tablets: Procedure No. NL/H/1825/001/DC / College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG-MEB). – Utrecht: CBG-MEB, 2010. – 29 p. – URL: cbg-meb.nl (дата обращения: 08.07.2026).

233. Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands Emerpan 20 mg, gastro-resistant tablets M.R. Pharma GmbH, Germany pantoprazole (as sodium sesquihydrate), 2011. – 10 p. - URL: <https://db.cbg-meb.nl/pars/h105944.pdf>. (дата обращения: 08.07.2026).

234. Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands Pantoprazol Sandoz 20 mg, gastro-resistant tablets Pantoprazol Sandoz 40 mg, gastro-resistant tablets Sandoz B.V., Almere, The Netherlands pantoprazole sodium sesquihydrate, 2008. – 10 p. – URL: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h33651.pdf>. (дата обращения: 08.07.2026).
235. Quamme, G. A. Molecular identification of ancient and modern mammalian magnesium transporters / G.A. Quamme // American Journal of Physiology. Cell Physiology. – 2010. – Vol. 298. – № 3. – C. 407-429.
236. Quantitative analysis of endogenous compounds / R. Thakare, Y.S. Chhonker, N. Gautam [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2016. – Vol.128. – P. 426-437.
237. Radjulaeni, Z. Calcium supplementation on lowering blood pressure in pregnant women with hypertension: A meta-analysis / Z. Radjulaeni, S. Suhartono, M. Mardiyono // JNKI (Jurnal Ners dan Kebidanan Indonesia) (Indonesian Journal of Nursing and Midwifery). – 2023. – Vol. 11. – № 2. – C. 146.
238. Ranade, V. V. Bioavailability and Pharmacokinetics of Magnesium After Administration of Magnesium Salts to Humans: / V.V. Ranade, J.C. Somberg // American Journal of Therapeutics. – 2001. – Vol. 8. – № 5. – P.345-357.
239. Randomised, cross-over, placebo-controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. / C. Roffe. S. Sills, P. Crome [et al.] // Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. - 2002.- Vol.8. - №5.- P.CR326-330
240. Recent advances in the formulation strategy to improve iron bioavailability: A review / S. R. Rout, D. Pradhan, J. Kanti [et al.] // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2024. – Vol. 95. – P.105633.
241. Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. / A. Rosanoff, C. West, R. J. Elin [et al.] // European Journal of Nutrition. – 2022. – Vol. 61. – № 7. – P. 3697-3706.

242. Reddy, M. B. Iron Bioavailability: Enhancers and Inhibitors / M.B. Reddy, I. Agbemaflle, S. Armah // Nutritional Anemia: Nutrition and Health / eds. C.D. Karakochuk [et al.]. – Cham: Springer International Publishing, 2022. – P. 141-149
243. Relative bioavailability and pharmacokinetic comparison of calcium glucoheptonate with calcium carbonate / M. Wiria, H.M. Tran, P.H.B. Nguyen [et al.] // Pharmacology Research & Perspectives. – 2020. – Vol. 8. – № 2. – P.e00589.
244. Ribociclib Bioavailability Is Not Affected by Gastric pH Changes or Food Intake: In Silico and Clinical Evaluations / T.S. Samant, S. Dhuria, Y. Lu [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2018. – Vol.104. – № 2. – P. 374-383.
245. Role of calcium &/or vitamin D supplementation in preventing osteoporotic fracture in the elderly: A systematic review & meta-analysis / K. Khatri, M. Kaur, T. Dhir [et al.] // The Indian Journal of Medical Research. – 2023. – Vol. 158. – C. 5-16.
246. Romani, A. Cell magnesium transport and homeostasis: role of intracellular compartments / A. Romani, C. Marfella, A. Scarpa // Mineral and Electrolyte Metabolism. –1993. – Vol. 19. – № 4-5. – C. 282-289.
247. Rosanoff, A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? / A. Rosanoff, Q. Dai, S.A. Shapses // Advances in Nutrition. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 25-43.
248. Rude, R. K. Magnesium. / R.K. Rude // Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare. – 2010. – Vol. 2nd. – C. 527-537.
249. Rude, R. K. Magnesium. / R.K. Rude // Modern Nutrition in Health and Disease. – 11th ed. – 2012. – Vol. 11. – C. 159-175.
250. Rude, R.K. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy / R. K. Rude, M. Olerich // Osteoporos Int. – 1996. -Vol. - 6(6). - P. 453-61.
251. Rylander, R. Bioavailability of Magnesium Salts – A Review / R. Rylander // Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences. – 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. 57-59.
252. Santhosh, N. Prevalence of Iron Deficiency Anaemia and the Diagnostic Utility of Soluble Transferrin Receptor and sTfR/Log Ferritin Index among Pregnant Women: A

- Cross-sectional Study / N. Santhosh, A. Ruram // Journal of clinical and diagnostic research. – 2024. – Vol. 18, №. 8. – P. BC13–BC17.
253. Schneider, I. Magnesium bioavailability from mineral waters with different mineralization levels in comparison to bread and a supplement / I. Schneider, A. Greupner, J. Hahn // Food & Nutrition Research. – 2017. – Vol. 61, № 1.- P.1384686.
254. Schuchardt, J. P. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium- An Update / J.P. Schuchardt, A. Hahn // Current Nutrition & Food Science. – 2017. –Vol. 13. – № 4. – P. 260-278.
255. Schütz, H. Two-stage designs in bioequivalence trials / H. Schütz// European Journal of Clinical Pharmacology. – 2015. – Vol.71. – № 3. – P.271-281.
256. Senn, S. Change from baseline and analysis of covariance revisited / S. Senn // Statistics in Medicine. – 2006. – Vol. 25. – № 24. – P. 4334-4344.
257. Senn, S. Cross-over Trials in Clinical Research / S. Senn. – 2nd ed. – Chichester: John Wiley & Sons, 2002. – 364 p.
258. Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs / D. Potvin, C.E. DiLiberti, W.W. Hauck [et al.] // Pharmaceutical Statistics. – 2008. – Vol. 7. –№ 4. – P. 245-262.
259. Serum hepcidin level with iron profile assay might replace bone marrow iron study as a diagnostic tool for evaluation of anemia in elderly without chronic renal disease / S. Manna, S.S. Chakrabarti, R. Singh [et al.] // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2025. – Vol. 14. – № 1. – C.356-362.
260. Serum Transferrin Predicts New-Onset Type 2 Diabetes in Koreans: A 4-Year Retrospective Longitudinal Study / J. D. Kim, D. M. Lim, K. Y. Park [et al.] // Endocrinology and Metabolism. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 610–617.
261. Shah, P. H. Prospective Cohort Research on the Clinical Impact of Oral Calcium Supplementation on Proximal Femur Mineralization in Fracture Cases / P. H. Shah, R. B. Gunaki. // Advances in Medical Technologies and Clinical Practice / P. Paramasivan [et al.], eds. – IGI Global, 2024. – Ch. 16. – P. 215–227. – URL: igi-global.com (дата обращения: 01.04.2026).

262. Shaveta, Study the role of hepcidin in diagnosis of iron deficiency anemia in young females of northern India / Shaveta, S.K. Bansal, S. Patel // International Journal of Research in Medical Sciences. – 2020. – Vol. 8. – № 10. – P. 3647-3651.
263. Shkempi, B. Calcium Absorption from FOOD Products: Food Matrix Effects / B. Shkempi, T. Hupperets // Nutrients. – 2022. – Vol. 14. – № 180. – URL: - <https://www.mdpi.com/journal/nutrients>. (дата обращения: 12.01.2021).
264. Schneider, I. Magnesium bioavailability from mineral waters with different mineralization levels in comparison to bread and a supplement / I. Schneider, A. Greupner, J. Hahn // Food & Nutrition Research. – 2017. – Vol. 61, № 1.- P.1384686.
265. Short-Term Oral Magnesium Supplementation Suppresses Bone Turnover in Postmenopausal Osteoporotic Women / H. Aydın, O. Deyneli, D. Yavuz [et al.] // Biological Trace Element Research. – 2010. – Vol. 133. – № 2. – P. 136-143.
266. Silber, M. H. Serum ferritin measurements differ according to the assay used: implications for iron therapy in restless legs syndrome / M. H. Silber, D. R. Block, E. K. St. Louis // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2025. – Vol. 21. – № 1. – P. 65-67.
267. Simultaneous Determination and Quantitation of Diosmetin and Hesperetin in Human Plasma by Liquid Chromatographic Mass Spectrometry with an Application to Pharmacokinetic Studies / P. Mandal, S. Dan, S. Chakraborty [et al.] // Journal of Chromatographic Science. – 2019. – Vol. 57. – № 5. – P. 451-461.
268. Simultaneous quantification of S-adenosyl methionine and S-adenosyl homocysteine in human plasma by stable-isotope dilution ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry / S. H. Kirsch, J.-P. Knapp, J. Geisel [et al.] // Journal of Chromatography B. – 2009. – Vol. 877. – № 30. – P. 3865-3870.
269. Single and multiple dose intravenous and oral pharmacokinetics of the hedgehog pathway inhibitor vismodegib in healthy female subjects / R. A. Graham, L. Dresser, M. Marbury [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2012. – Vol. 74. – № 5. – P.788-796.
270. Smith, J. Title of the report / J. Smith. // 6th World Congress on Bioavailability & Bioequivalence: BA/BE Studies Summit: the main theme of the conference is Advance

Approaches in Discussion of Current Issues & Future Possibilities in Bioavailability and Bioequivalence Studies. – Chicago. – 2015. – P. 10–12.

271. Song, L. Calcium and Bone Metabolism Indices / L. Song // *Advances in Clinical Chemistry*. – Elsevier. – 2017. – Vol. 82. – P.1-46.

272. Soni, S. J. Review on advanced drug delivery systems: innovations in formulation and delivery technologies / / S. J. Soni, A. N. Patel // *The Journal of Multidisciplinary Research*. – 2024. – C. 6-13.

273. Sorafenib film-coated tablets 200 mg product-specific bioequivalence guidance: Reference No. EMA/CHMP/315232/2014 Rev. 1 / European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – Amsterdam: EMA, 2021. – 3 p. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/sorafenib-film-coated-tablets-200-mg-product-specific-bioequivalence-guidance-revision-1_en.pdf (дата обращения: 08.07.2026).

274. Study of magnesium bioavailability using stable isotopes and the inductively coupled plasma mass spectrometry technique in the rat: single and double labelling approaches / C. Coudray, J. Bellanger, C. Castiglia-Delavaud [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 1997. – Vol. 77. – № 6. – P. 957-970.

275. Suksridechacin, N. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone suppress small intestinal magnesium absorption / N. Suksridechacin, N. Thongon // *Physiological Reports*. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 15247.

276. Sun, W. Adaptive Design for Bioequivalence Studies: [presentation] / W. Sun. – Washington (DC): US FDA, 2023. – URL: <https://www.fda.gov/media/167460/download> (дата обращения: 09.03.2025).

277. The bioequivalence study design recommendations for immediate-release solid oral dosage forms in the international pharmaceutical regulators programme participating regulators and organisations: differences and commonalities / M. G. Welink, H. Schütz, I. Gonzalez-Alvarez [et al.] // *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. – 2022. – Vol. 25. – P. 112–124.

278. The Circulating Concentration and 24-h Urine Excretion of Magnesium Dose- and Time-Dependently Respond to Oral Magnesium Supplementation in a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / X. Zhang, L.C. Del Gobbo, A. Hruby [et al.] // The Journal of Nutrition. – 2016. – Vol. 146. – № 3. – P. 595-602.
279. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health / K. Li, X.F. Wang, D.Y. Li [et al.] // Clinical Interventions in Aging. – 2018. – Vol. 13. – P. 2443-2452.
280. The influence of dietary fat and intestinal pH on calcium bioaccessibility: an in vitro study / E. Bandali, J. S. S. Low, S. R. Shinde, J. A. Simpson // Food & Function. – 2018. – Vol. 9. – № 3. – P. 1809-1815.
281. The Laboratory and Clinical Perspectives of Magnesium Imbalance / S. N. Ab Rahim, N. Nordin, W. F. A. W. Omar [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15. – № 12. – P. 15.
282. The Postprandial Calcium Absorption of a Milk-Derived Calcium Permeate - The Acute RENEW Double-Blinded Randomized Controlled Cross-Over Study / I. Tetens, M.H. Hare, C.F. Petersen [et al.] // The Journal of Nutrition. – 2023. – Vol. 153. – № 12. – P. 3430-3438.
283. Thode, J. Ionized calcium and cyclic AMP in plasma and urine. Biochemical evaluation in calcium metabolic disease / J. Thode // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Supplementum. – 1990. – Vol. 197. – C. 1-45.
284. Threshold Ferritin Concentrations Reflecting Early Iron Deficiency Based on Hepcidin and Soluble Transferrin Receptor Serum Levels in Patients with Absolute Iron Deficiency / L. Tarancon-Diez, M. Genebat, M. Roman-Enry [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14. – № 22. – P. 4739.
285. Torfadóttir, J. E. Calcium – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023 / J.E. Torfadóttir, K. Uusi-Rasi // Food & Nutrition Research. – 2023. – Vol. 67.
286. Transferrin Saturation, Serum Iron, and Ferritin in Heart Failure: Prognostic Significance and Proteomic Associations / S. Gan, J. W. McEvoy, S. J. P. M. de Boer [et al.] // Circulation: Heart Failure. – 2025. – Vol. 18. – P. e011728.

287. Trivedi, S. Review on novel oral iron formulations with enhanced bioavailability for the treatment of iron deficiency / S. Trivedi, S. Shah, R. Patel // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2023. – Vol. 90. – P. 105181.
288. United States Pharmacopeia 47 – NF 42: (USP 47 – NF 42) / The United States Pharmacopeial Convention. – Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2024. – URL: <https://www.uspnf.com> (дата обращения: 08.01.2026).
289. United States, Patent No. 3709662 United States, G01N31/22, Iron analysis reagent formulation:1973 / Clifford C. Hach, Iowa Ames.
290. Use of the Stable Isotopes Technique to Evaluate the Bioavailability of a Pharmaceutical Form of Magnesium in Man / H. Benech, A. S. Grognet, J. Ostrowski [et al.] // *Pharmaceutical Research*. – 1998. – Vol. 15. – № 2. – P. 347-351.
291. Variable Bioavailability of Oral Melatonin / W. L. Di, R. Kadva, A. Johnston, R. Silman // *New England Journal of Medicine*. – 1997. – Vol. 336. – № 14. – P. 1028-1029.
292. Walker, A. F. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study / A.F. Waker // *Magnesium Research*. – 2003. – Vol. 16. – № 3. – C. 183-191.
293. Wang, H. A comparative study of calcium absorption following a single serving administration of calcium carbonate powder versus calcium citrate tablets in healthy premenopausal women / H. Wang, P. Bua, J. Capodice // *Food & Nutrition Research*. – 2014. – Vol. 58. – № 1. – P. 23229.
294. Wawrzyniak, N. Nutritional and health factors affecting the bioavailability of calcium: a narrative review / N. Wawrzyniak, J. Suliburska // *Nutrition Reviews*. – 2021. – Vol. 79. – № 12. – P. 1307-1320.
295. WHO. Frequent Deficiencies in Bioequivalence Study Protocols: Guidance Document / World Health Organization, WHO Prequalification Team – Medicines (PQT/MED). – Geneva: WHO, 2020. – 13 p.
296. WHO. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2020. – 82 p. – ISBN 978-92-4-000012-4. – URL: who.int (accessed: 09.01.2026).

297. Witkowski, M. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review / M. Witkowski, J. Hubert, A. Mazur // *Magnesium Research*. – 2011. – Vol. 24. – № 4. – C. 163-180.
298. Yamamoto, T. Biochemistry of uridine in plasma / T. Yamamoto // *Clinica Chimica Acta*. – 2011. – Vol. 412. – № 19-20. – P.1712-1724.
299. Yang, S.-W. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy / S.-W. Yang, Y.-S. Seo // *Journal of The Korean Society of Maternal and Child Health*. – 2023. –Vol. 27. – № 2. – P. 45-50.
300. Zhen, Z. Bioanalysis of Endogenous Compounds in PK BE Studies in ANDAs: [video recording] / Z. Zhang // FDA SBIA Virtual Conference: Bioanalysis (July 6, 2020). – Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2020.
301. Zhu, L. Adaptive clinical endpoint bioequivalence studies with sample size re-estimation based on a nuisance parameter / L. Zhu, W. Sun // *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. – 2019. – Vol. 29. –№ 5. – P. 776-799.

Приложение А

Экспертная панель по биофармацевтическим препаратам. Распоряжение о формировании экспертных панелей в ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от «15» октября 2024 г.

г. Москва

№ 54

Об формировании экспертных
панелей по вопросам
экспертизы лекарственных
средств

В целях повышения эффективности работы экспертных подразделений по экспертизе регистрационных досье в рамках регистрационных процедур и биомедицинской экспертизе индивидуальных биомедицинских клеточных продуктов для получения разрешения на их производство и применение по заданиям Министерства здравоохранения Российской Федерации,

ПОРУЧАЮ:

1. Сформировать экспертные панели по сложным вопросам экспертизы:
 - № 1. Экспертная панель по биофармацевтическим препаратам (ответственный Горячев Д.В.);
 - № 2. Экспертная панель по вопросам исследований стабильности лекарственных средств (ответственная Ковалева Е.Л.);
 - № 3. Экспертная панель по унификации требований к качеству терапевтических мРНК вакцин (ответственные Меркулов В.А., Мельникова Е.В);
 - № 4. Экспертная панель по разработке единых подходов к оценке качества, эффективности и безопасности индивидуальных биомедицинских клеточных продуктов (ответственные Меркулов В.А., Мельникова Е.В);
 - № 5. Экспертная панель по исключению испытаний на аномальную токсичность при контроле качества лекарственных средств биологического происхождения и антибиотиков природного происхождения (ответственная Лаврова М.Н.).
2. Утвердить составы экспертных панелей согласно Приложению № 1.
3. Начальнику общего отдела Егорову С.Д. ознакомить с настоящим распоряжением руководителей структурных подразделений согласно Реестру рассылки (Приложение № 2 к настоящему распоряжению).
4. Контроль за исполнением настоящего распоряжения оставляю за собой.

И.о. Генерального директора



В.В. Косенко

№ 1 Экспертная панель по биофармацевтическим препаратам

№ п/п	ФИО	Должность
1.	Еременко И.Н. (секретарь)	к.м.н, доцент, главный эксперт управления №1
2.	Горячев Д.В. (председатель)	Директор центра экспертизы и контроля ГЛС
3.	Добровольский А.В.	к.м.н., главный эксперт управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств ЦЭК ГЛС
4.	Панова Л.И.	заместитель начальника управления №1 по экспертизе качества лекарственных средств ЦЭК ЛС
5.	Матвеева О.А.	начальник управления №1 по экспертизе качества лекарственных средств ЦЭК ЛС
6.	Шохин И.Е. (по согласованию)	д.ф.н., генеральный директор, ООО «Центр фармацевтической аналитики»
7.	Фишер Е.Н. (по согласованию)	к.ф.н., генеральный директор, ООО «Лаборатория фармацевтических исследований»
8.	Белолипецкая Е.С. (по согласованию)	руководитель группы биоэквивалентности и первых фаз АО Р-Фарм
9.	Малых Н.Ю. (по согласованию)	Вице-президент по развитию бизнеса, АО Фармасинтез
10.	Биктимирова М. (по согласованию)	начальник отдела КИ, АО Фармасинтез
11.	Щербакова В.С. (по согласованию)	руководитель отдела медицинских исследований, ООО Промомед Рус

Приказ Об утверждении Положения об экспертных панелях по вопросам экспертизы лекарственных средств медицинского применения в ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)**

ПРИКАЗ

от «18» ноября 2025 г.

Москва

№ 230

**Об утверждении Положения
об экспертных панелях по вопросам экспертизы
лекарственных средств медицинского применения**

В связи с созданием экспертных панелей для повышения эффективности работы экспертных подразделений по экспертизе регистрационных досье в рамках регистрационных процедур по заданиям Министерства здравоохранения Российской Федерации, п р и к а з ы в а ю :

1. С 01.12.2025 утвердить и ввести в действие Положение об экспертных панелях по вопросам экспертизы лекарственных средств медицинского применения (Приложение к настоящему приказу).

2. Руководителям структурных подразделений в срок до 28.11.2025 ознакомить работников вверенных подразделений, участвующих в работе экспертных панелей, под подпись с настоящим приказом и предоставить листы ознакомления в отдел кадров.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа оставляю за собой.

И.о. генерального директора



В.В. Косенко

**ПОЛОЖЕНИЕ
ОБ ЭКСПЕРТНЫХ ПАНЕЛЯХ
ПО ВОПРОСАМ ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

1. Основные положения

1.1. Настоящее Положение об экспертных панелях по вопросам экспертизы лекарственных средств медицинского применения (далее – Положение) устанавливает цели деятельности экспертных панелей по вопросам экспертизы лекарственных средств медицинского применения (далее – Экспертные панели), а также порядок их создания в рамках ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – Учреждение) и порядка их работы.

1.2. Экспертные панели являются коллегиальным совещательным органом и действуют на основе принципов добровольности вхождения в его состав и равноправия членов в процессе их деятельности.

- 1.3. Экспертные панели в своей деятельности руководствуются нормами права Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС), законодательством Российской Федерации (далее – РФ) в сфере обращения лекарственных средств, а также настоящим Положением.

•

2. Цель деятельности Экспертной панели

Целью деятельности Экспертных панелей является формирование консолидированного мнения по сложным вопросам научного и регуляторного характера, разработка стратегических подходов, обеспечивающих эффективность, безопасность и качество лекарственных средств, а также определение будущих задач и стратегий контроля качества,

эффективности и безопасности лекарственных средств в интересах медицины и здравоохранения.

3. Порядок работы Экспертной панели

3.1. Инициаторами создания Экспертной панели могут быть сотрудники Учреждения, представители регуляторных органов других стран-участниц ЕАЭС, а также представители фармацевтической отрасли, включая разработчиков и производителей лекарственных препаратов, фармацевтических компаний, академических институтов и медицинских центров.

3.2. Тематика Экспертных панелей определяется актуальными проблемами экспертизы и стандартизации лекарственных средств, таких как:

- отсутствие регламентированных норм и требований по различным аспектам научной разработки, проведения доклинических и клинических исследований;
- особенности состава, механизма действия, производства, показаний к применению инновационных лекарственных средств;
- новые подходы к стандартизации качества отдельных классов лекарственных средств;
- применение новых методов/методик анализа в соответствии с современным уровнем науки и техники для оценки качества;
- рациональное применение испытаний на животных для подтверждения качества лекарственных средств и другие вопросы.

3.3. Результатами деятельности Экспертных панелей является формирование консолидированного мнения с участием внешних экспертов по сложным вопросам научного и регуляторного характера, разработка стратегических подходов, обеспечивающих эффективность, безопасность и качество лекарственных средств, включая (но не ограничиваясь):

1) Разработка рекомендаций, направленных на оптимизацию разработки фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, в том числе орфанных и инновационных лекарственных препаратов.

2) Формирование мнения по научным вопросам, касающимся как конкретного лекарственного препарата, так и класса лекарственных средств, связанных с показаниями к применению, общими вопросами разработки состава, производства, трансфера и контроля качества.

3) Определение методологии рационального использования биологических методов испытаний, в том числе обоснование их замены инструментальными методами согласно принципам 3R.

4) Обсуждение научных аспектов разработки инновационных лекарственных средств и новых терапевтических подходов с использованием наиболее быстро развивающихся современных достижений клеточной и молекулярной биологии, генетической инженерии, инструментальных физико-химических методов анализа и других.

5) Определение адаптивных дизайнов исследований лекарственных средств.

6) Получение рекомендаций по вопросам экспертизы лекарственных препаратов в целях государственной регистрации.

3.4. В состав Экспертной панели входят председатель, заместитель председателя, секретарь и члены экспертной панели.

3.5. Инициатор создания Экспертной панели выдвигает предложения по кандидатурам председателя и заместителя председателя, а руководитель Учреждения утверждает их.

Председателем/заместителем председателя Экспертной панели может быть, как сотрудник Учреждения, так и представитель регуляторных органов других стран-участниц ЕАЭС, а также представители разработчиков лекарственных средств – фармацевтических компаний, академических институтов и медицинских центров, обладающие необходимыми знаниями и компетенциями по тематике Экспертной панели.

3.6. Состав Экспертной панели формируется председателем и утверждается распоряжением руководителя Учреждения. Актуализация перечня Экспертных панелей и состава членов проводится по мере необходимости.

3.7. До первого заседания Экспертной панели ее члены подписывают Соглашение о конфиденциальности (приложение № 1), а также декларацию об отсутствии конфликта интересов (приложение № 2).

3.8. Заседания Экспертной панели проводятся с периодичностью не менее 1 раза в 3 месяца.

3.9. Инициатором проведения заседания является председатель или один из членов Экспертной панели. В этом случае запрос по тематике заседания направляется посредством электронной почты председателю/заместителю председателя и секретарю Экспертной панели.

3.10. Заседания Экспертной панели проводятся в очном режиме или в режиме on line по договоренности с участниками Экспертной панели.

3.11. Все члены, а также участники Экспертной панели, присутствующие на заседаниях, обязаны в начале каждого заседания заявлять о любых особых интересах, которые могут быть рассмотрены в качестве конфликта интересов. Эти заявления должны быть зарегистрированы секретарем и отражены в протоколе заседания.

3.12. В случае невозможности принять участие в заседании Экспертной панели участник должен сообщить об этом секретарю посредством направления электронного письма в срок не позднее одного рабочего дня до даты проведения заседания.

3.13. В заседании Экспертной панели могут принимать участие приглашенные эксперты, обладающие научными и/или медицинскими компетенциями по конкретным научным и/или регуляторным вопросам. До начала заседания приглашенные эксперты должны предоставить секретарю подписанное Соглашение о конфиденциальности и Декларацию об отсутствии конфликта интересов.

3.14. Проект повестки каждого заседания вместе с соответствующими документами направляется всем участникам заседания по согласованию с председателем/заместителем председателя не позднее, чем за три рабочих дня до заседания.

3.15. По результатам каждого заседания Экспертной панели оформляется проект протокола, который согласовывается посредством электронной почты со всеми участниками Экспертной панели и утверждается председателем/заместителем председателя. Все протоколы заседаний хранятся у секретаря Экспертной панели;

3.16. Консолидированные практические аспекты, рекомендации, подходы, касающиеся процессов принятия решений в рамках экспертизы и государственной регистрации лекарственных препаратов, могут быть опубликованы на официальном сайте Учреждения либо доводиться до заинтересованных лиц другими способами.

4. Обязанности председателя Экспертной панели

4.1. В обязанности председателя Экспертной панели входит:

- формирование состава Экспертной панели;
- определение приоритетных вопросов для рассмотрения на заседаниях;
- определение даты, формата и места проведения заседания,
- утверждение повестки заседания;
- обеспечение конструктивного обсуждения вопросов повестки заседаний Экспертной панели;
- управление ходом заседания в целях обеспечения всем участникам равных возможностей для выражения своего мнения, формулирования вопросов и предложений, подведения итогов обсуждений, достижения консенсуса при обсуждении выводов по результатам заседания Экспертной панели;

- обеспечивает решение потенциальных конфликтов интересов до начала заседаний;
- обеспечение соблюдения порядка заседаний Экспертной панели;
- взаимодействие с представителями академических, медицинских и фармацевтических организаций по вопросам привлечения экспертов в конкретной области научных и/или медицинских компетенций с целью приглашения на отдельные заседания Экспертной панели;
- обеспечение координации работ в случае разработки научно-методических и практических рекомендаций по результатам работы Экспертной панели;
- информирование (при необходимости) регуляторные органы о необходимости внесения изменений в нормативные и правовые акты в сфере обращения лекарственных средств;
- подписание протоколов заседаний Экспертной панели.

4.2. В отсутствие председателя его обязанности и исполняет заместитель председателя Экспертной панели.

5. Обязанности секретаря Экспертной панели

5.1. Секретарь Экспертной панели:

- взаимодействует с членами и участниками Экспертной панели по вопросам повестки заседаний, определенных Председателем;
- проверяет наличие подписанного Соглашения о конфиденциальности и Декларации об отсутствии конфликта интересов у членов и участников Экспертной панели;
- своевременно оповещает членов и участников Экспертной панели о времени, месте, формате заседания, планируемых к обсуждению вопросов;
- направляет повестки заседания всем членам и участникам заседания, при необходимости, справочные и другие материалы по рассматриваемым вопросам;

- организует заседания Экспертной панели с использованием технических средств видеосвязи;
- осуществляет ведение протокола заседания Экспертной панели (Приложение № 3);
- организует дистанционное ознакомление и согласование протокола заседания Экспертной панели путем рассылки проекта протокола и получения обратной связи от членов Экспертной панели по электронной почте.

6. Обязанности членов Экспертной панели

Члены Экспертной панели:

- своевременно предоставляют секретарю Экспертной панели подписанные Соглашения о конфиденциальности и Декларацию об отсутствии конфликта интересов;
- вносят предложения по вопросам повестки заседаний Экспертной панели;
- конструктивно участвуют в обсуждении вопросов повестки заседаний Экспертной панели, выражают свое мнение, основанное на нормативно-правовых требованиях, опыте разработки или подтвержденных научных данных;
- формулируют предложения и выводы обсуждений вопросов повестки;
- участвуют в разработке научно-методических и практических рекомендаций по результатам работы Экспертной панели;
- предоставляют информацию о своих профессиональных компетенциях в конкретной области научных знаний и экспертизе;
- осуществляют своевременное ознакомление и согласование протоколов заседания Экспертной панели после получения проекта протокола от секретаря по электронной почте.

Приложение № 1
к Положению об Экспертных панелях
по вопросам экспертизы лекарственных средств

СОГЛАШЕНИЕ О КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТИ
с участником Экспертной панели

г. Москва

« ____ » _____ 20__ г.

Я, _____,

(Ф.И.О., должность, место работы)

принимаю участие в работе Экспертной панели по вопросам экспертизы лекарственных средств, организованной федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

I. В связи с участием в заседаниях и ознакомлением с материалами, содержащими сведения ограниченного доступа, обязуюсь:

1. Не разглашать и не передавать третьим лицам сведения, полученные в ходе подготовки и проведения заседаний Экспертной панели, включая документы, материалы заявителей, черновики заключений, протоколы, переписку и иную служебную или конфиденциальную информацию.
2. Не распространять, копировать, раскрывать или иным образом доводить до третьих лиц любую информацию, полученную в связи с работой в составе Экспертной Панели.
3. Не использовать такие сведения в личных, профессиональных, научных или коммерческих целях.
4. Не осуществлять фото-, аудио- или видеозапись, не распространять материалы заседаний в сети Интернет и СМИ без письменного разрешения Организатора.
5. По окончании участия вернуть или уничтожить все материалы, полученные в рамках работы Экспертной панели.
6. Немедленно уведомить Учреждение и получить разрешение, если возникла необходимость передать или раскрыть информацию третьей стороне,
7. Соблюдать требования законодательства Российской Федерации и актов Евразийского экономического союза о защите конфиденциальной информации и персональных данных.

II. Настоящее обязательство вступает в силу с момента подписания и сохраняет силу в течение **трёх лет** после завершения работы Экспертной панели.

III. За нарушение обязательств предусмотрена полная материальная ответственность в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

IV. Изменение или дополнение данного соглашения возможно только путем составления дополнительного соглашения, подписанного обеими сторонами.

V. Все споры подлежат разрешению в судебном порядке в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Подтверждаю, что ознакомлен(а) с условиями настоящего Соглашения и согласен(на) их соблюдать.

Подпись: _____ / _____

Контактный e-mail/тел: _____

Дата: « ____ » _____ 20__ г.

Приложение № 2
к Положению об Экспертных панелях
по вопросам экспертизы лекарственных средств

ДЕКЛАРАЦИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

участника Экспертной панели

г. Москва

« ____ » _____ 20__ г.

Я, _____,
(Ф.И.О., должность, место работы, учёная степень/звание при наличии)

в связи с участием в работе Экспертной панели по вопросам экспертизы лекарственных средств, организованной федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, настоящим подтверждаю следующее:

1. Я осознаю свою обязанность избегать ситуаций, при которых мои личные интересы могли бы повлиять на объективность моей профессиональной оценки или решений, принимаемых в рамках моих полномочий члена/участника Экспертной панели.
2. Я обязуюсь:
 - немедленно сообщать руководству Экспертной панели обо всех возможных конфликтах интересов, которые могут возникать в ходе моего участия в рассмотрении вопросов, связанных с лекарственными средствами, клиническими исследованиями, медицинскими технологиями и любыми иными аспектами деятельности Экспертной панели;
 - воздерживаться от участия в обсуждении или голосовании по вопросам, в отношении которых такой конфликт выявлен.
3. Конфликт интересов включает любые отношения, обязательства или финансовые выгоды, которые могут повлиять на мою независимость и объективность при выполнении профессиональных обязанностей. Я заявляю, что на дату подписания настоящей декларации:
 - не получал(а) вознаграждений, подарков или иных выгод от организаций, материалы которых рассматриваются;
 - не имею финансовой, научной или иной личной заинтересованности в исходе обсуждения.
 - другие обстоятельства, способные поставить под сомнение моё решение.
4. Я признаю своё обязательство представлять исчерпывающие и точные сведения о наличии или отсутствии конфликта интересов, относящихся ко всем рассматриваемым вопросам.
5. Я подтверждаю, что ознакомлен(а) с требованиями законодательства Российской Федерации и актов Евразийского экономического союза в части обеспечения независимости экспертизы и предотвращения конфликта интересов.
6. Я понимаю, что невыполнение требований настоящей декларации повлечёт дисциплинарные санкции вплоть до исключения из состава Экспертной панели.
7. Настоящая декларация подписана мной добровольно и действует на протяжении всего периода участия в работе экспертной панели.

Подпись _____ / _____ /

Контактный e-mail/тел: _____

Дата: « ____ » _____ 20__ г.

Приложение Б

Чек-лист Аналитического отчета о проведении теста сравнительной кинетики растворения

Аналитический отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения (далее соответственно - отчет, ТСКР) включается в раздел 3.2.Р.2 "Фармацевтическая разработка" модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

Отчет включает в себя следующие элементы:

1) Титульная страница, на которой приводятся

- Название исследования;
- Наименование и адрес организации, проводящей аналитическую часть исследования;
- Даты начала и окончания проведения ТСКР;
- Наименование отчета соответствует аналитическому этапу исследования.

2) Содержание отчета

- Содержание соответствует структуре отчета;
- Количество страниц в верхнем колонтитуле соответствует общему количеству страниц;
- Список таблиц в списке соответствует тексту отчета;
- Количество таблиц в списке соответствует тексту отчета;
- Список рисунков соответствует тексту отчета;
- Количество рисунков в списке соответствует тексту отчета.

3) Страница подписей (с указанием Ф.И.О., должностей по основному месту работы, подписей (с указанием даты) лиц, ответственных за проведение ТСКР)

- ФИО, подпись и дата сотрудника отдела обеспечения качества;
- ФИО, подпись и дата руководителя исследования;
- ФИО, подпись и дата исполнителей.

4) Перечень сокращений и используемых понятий

- Аббревиатуры перечислены в алфавитном порядке;
- Аббревиатуры начинаются с иностранных сокращений, затем русскоязычные;
- Специфические сокращения с указанием метода (ВЭЖХ, СФМ) должны соответствовать используемому в исследовании.

5) Информация о материалах и оборудовании (см. пункты 10 и 11)

6) Информация о заказчике и испытательном центре

- Полное наименование, адрес и контакты (корпоративная почта и/или телефон) заказчика исследования (при наличии);
- Указан представитель заказчика исследования (при наличии);
- Полное наименование аналитической лаборатории, адрес и контакты (корпоративная почта и/или телефон);
- Указан руководитель в соответствии со страницей подписей – должность, ФИО, рабочая почта;
- Приведены исполнители в соответствии со страницей подписей – должность, ФИО, рабочая почта.

7) Резюме

- Указана цель исследования (одной цели соответствует один аналитический отчет);

- Перечислены лекарственные препараты, для которых изучалась кинетика растворения;
- Приведены условия запуска (аппарат, скорость вращения, среды растворения, температуры, объем среды растворения, точки отбора);
- Приведены ссылки на план ТСКР, проект или утвержденная НД, актуальные руководства (Решение №85, Фармакопея Союза, ГФ РФ XV);
- Указан метод количественного определения со ссылкой на отчет о валидации аналитической методики;
- Приведены общие сведения об отчете: количество страниц, таблиц, рисунков и приложений.

8) Информация о сравниваемых лекарственных препаратах

Характеристика исследуемого лекарственного препарата: торговое наименование (если применимо), международное непатентованное наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя), условия хранения;

Характеристика референтного лекарственного препарата: торговое наименование (если применимо), международное непатентованное наименование, лекарственная форма, дозировка, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, условия хранения, производитель или организация, осуществляющая выпускающий контроль качества (с указанием страны-производителя).

9) Информация об аналитическом стандартном образце, в которой приводятся наименование, производитель, количественное содержание, номер серии, срок годности (повторного испытания)

- Наименование (МНН);
- Номер серии соответствует сертификату;
- Количественное содержание определяемого вещества соответствует сертификату;
- Содержание воды в стандартном образце или потеря в массе при высушивании соответствует сертификату;
- Производитель соответствует сертификату;
- Срок годности или дата повторного анализа соответствует сертификату и действителен на момент проведения исследования;
- Условия хранения соответствуют сертификату.

10) Информация о реактивах и материалах

- Список реактивов соответствует используемым в исследовании;
- Указан класс чистоты химического реактива;
- Указан производитель и страна;
- Список материалов соответствует используемым в исследовании (лабораторная посуда, вспомогательные материалы – фильтры, хроматографические вials, спектрофотометрические кюветы);
- Указан производитель и страна.

11) Информация об основном и вспомогательном оборудовании

- Приведен список оборудования;
- Указана модель;
- Указан производитель с указанием страны;
- Указан заводской/серийный номер;
- Указано свидетельство о поверке/аттестации с указанием срока действительности;
- Свидетельства о поверке для средств измерения и аттестации для вспомогательного оборудования действительны на момент проведения исследования;
- Приведен список используемого программного обеспечения с указанием наименования и назначения.

12) Условия проведения ТСКР

Описан дизайн исследования

- а) Выбор, краткое обоснование условий и описание методики проведения ТСКР (Указаны сравниваемые лекарственные препараты со ссылкой на пункты Решения 85);
- б) Условия проведения ТСКР (тип аппарата, скорость вращения, температура среды, объем среды, временные точки, количество единиц препарата для растворения, помещаемых в сосуд, число единиц лекарственного препарата для каждой временной точки, используемые "синкеры", процедура отбора образцов, процедура восполнения среды растворения).

13) Информация о маркировке образцов при проведении исследований

- Приведены примеры маркировки и расшифровки образцов:
- Растворы испытуемых образцов
- Рабочие градуировочные растворы
- Рабочие растворы для контроля качества

14) Описание аналитической методики (возможна перекрестная ссылка на другие разделы регистрационного досье или фармакопейную методику, тогда нижеперечисленные сведения допускается не приводить)

- Таблицы, содержащие краткий обзор аналитической методики. В случае использования хроматографических методов приводятся условия хроматографического анализа;
- Приведены условия аналитической методики в соответствии с методом (ВЭЖХ или СФМ)
- Для ВЭЖХ: подвижная фаза, тип колонки (предколонки), скорость потока, режим элюирования (изократический или градиентный), температура колонки, температура автосамплера, объем вводимой пробы, детектор, параметры детектирования, линейный диапазон градуировочной кривой, нижний предел количественного определения, используемые градуировочные образцы (число и концентрация), образцы контроля качества (число и концентрация), способ построения и тип градуировочной зависимости;
- Для СФМ: толщина кюветы, мм; длина волны; раствор сравнения;
- Приведены условия проверки пригодности хроматографической системы (ППХС) по параметрам: RSD площади пика, RSD времени удерживания, As (фактор асимметрии), N (число теоретических тарелок), сходимость стандартов;
- Указана методика приготовления стандартного раствора для ППХС;
- Стандартный раствор для ППХС готовился в двух повторностях;
- Указана методика приготовления подвижной фазы;
- Присутствует отметка о дегазации и фильтровании подвижной фазы;
- Приготовление исходного градуировочного раствора;
- Приготовление исходного раствора для контроля качества;
- Приготовление сред растворения (приведены методики приготовления трех сред растворения pH 1,2, 4,5, 6,8 и среды КК);
- Приготовление рабочих градуировочных растворов (указана методика приготовления градуировочных растворов с аналитическим диапазоном (не менее 5 уровней));
- Приготовление рабочих растворов для контроля качества (указана методика приготовления рабочих растворов для контроля качества (не менее 3));
- Приведены методики приготовления растворов, которыми доводят значения pH до метки;
- Приведены методики приготовления растворов, которые используются для приготовления сред растворения;
- Присутствует отметка о дегазации и фильтровании сред растворения.

15) Результаты анализа исследуемых образцов (дата, идентификация аналитических серий (циклов), рандомизация исследуемых образцов, градуировочных образцов и образцов контроля качества в аналитических сериях (циклах), критерии приемлемости аналитических серий (циклов), таблицы, включающие результаты)

- Приведена рандомизация (состав и последовательность) аналитического цикла. В состав аналитического цикла входят: холостой раствор (среда растворения), рабочие градуировочные растворы, рабочие растворы для контроля качества, рабочие стандартные растворы, исследуемые растворы с указанием количества инъекции;
- Описаны аналитические циклы с указанием состава цикла, среды растворения, даты запуска цикла и статуса цикла: приведены дата проведения ТСКР; дата анализа с указанием метода; исследуемые лекарственные препараты в аналитическом цикле; среда растворения; уровни градуировочных растворов; уровни растворов для контроля качества; критерии приемлемости для параметров ППХС; отметка о соответствии критериям приемлемости.

16) Результаты обработки результатов и идентификации программных средств

Методы обработки данных:

- Количество действующего(их) веществ(а), перешедшего(их) в раствор, вычисляли методом наименьших квадратов с использованием линейной модели. Если использовался иной метод вычислений, привести обоснования;
- При необходимости в формуле учтен фактор разведения испытуемых образцов;
- Формула для учета разведения отобранных проб содержит временные точки отбора согласно условиям анализа;
- Приведены формула и условия применения фактора сходимости;
- Приведены формула и условия применения фактора различия или других альтернативных методов;
- Обосновано применение выбранного метода оценки эквивалентности.

17) Краткое описание валидации используемой аналитической методики согласно отчету о валидации аналитической методики при проведении ТСКР

18) Результаты проведения ТСКР

- Сводные таблицы, содержащие результаты высвобождения референтного и исследуемого лекарственных препаратов в каждой временной точке, для каждой единицы дозирования референтного и исследуемого лекарственных препаратов и сред растворения, с расчетом средних значений и коэффициентов вариации степени высвобождения в каждой временной точке;
- В таблицах представлены индивидуальные и усредненные значения. В названии прописан препарат, серия и среда растворения;
- Временные точки соответствуют условиям анализа;
- Указаны результаты высвобождения в каждой временной точке для каждой единицы лекарственного препарата;
- Значения RSD, % укладываются в нормы (20% для временной точки до 10 мин, 10% - для остальных);
- В случае превышения RSD, % значения выделяются знаком * и делается ссылка об отклонении;
- Обоснован метод оценки эквивалентности;
- Графические изображения профилей высвобождения действующего вещества из референтного и исследуемого лекарственных препаратов;
- Графические профили растворения. Профили имеют подписи сравниваемых препаратов
- Подпись рисунков содержит описание сравниваемых препаратов (наименование, дозировка, серия) и среду растворения
- Отклонения, принятые меры, их обоснование;

- Фактор сходимости f_2 и границы приемлемости или альтернативный метод;
- Выводы. Приведены среды растворения и лекарственные препараты, где наблюдается полное высвобождение (более 85%) или выход на плато;
- Выводы. Делается отметка о достоверности результатов на основании RSD;
- Отклонения, принятые меры, их обоснование. Делается запись об отсутствии наблюдаемых отклонений от плана, методики, связанных с полученными результатами ТСКР;
- В случае наблюдаемых отклонений, например, завышенных значений RSD делается обоснование причины их возникновения и описываются принятые меры.

19) Выводы и заключение

- Перечисленные условия анализа совпадают с разделом 1;
- Представлены результаты эквивалентности/неэквивалентности сравниваемых пар для каждой среды растворения.

20) Литература, использованная для выбора условий проведения ТСКР и разработки аналитической методики

- План проведения ТСКР;
- Проект НД;
- Решение №85, Решение №30;
- Принадлежность к классу БКС имеет корректную ссылку (при описании информации про АФС);
- Отчет о валидации аналитической методики количественного определения действующего вещества, высвободившегося в среду растворения из лекарственной формы;
- Фармакопея ЕАЭС №100;
- ГФ XV издания.

21) СОП

Перечень СОП соответствует используемым процедурам, оборудованию и методам в исследовании

22) Хранение

Информация о порядке хранения документации НИР.

23) Приложения:

- Программа (протокол) проведения ТСКР;
- Репрезентативные хроматограммы (или иные первичные данные) в количестве не менее 20% от числа выполненных анализов;
- Сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов (при наличии); (Приложение 2 Сертификаты качества (анализа) исследуемого и референтного)
- Сертификаты (паспорта) качества для СО;
- Заключение о проверках НИР на соответствие принципам GLP

Отчет о валидации аналитической методики при проведении ТСКР (возможна перекрестная ссылка на другие разделы регистрационного досье или фармакопейную методику, тогда нижеперечисленные сведения допускается не приводить):

а) Титульная страница, на которой приводятся

- Название исследования;
- Наименование отчета соответствует валидационному этапу исследования;
- Наименование и адрес организации, проводящей исследование (валидационную часть исследования);
- Даты начала и окончания валидации аналитической методики количественного определения при проведении ТСКР.

б) Содержание отчета

- Содержание соответствует структуре;

- Количество страниц в верхнем колонтитуле соответствует общему количеству страниц;
- Список таблиц в списке соответствует тексту отчета;
- Количество таблиц в списке соответствует тексту отчета;
- Список рисунков соответствует тексту отчета;
- Количество рисунков в списке соответствует тексту отчета.

в) Страница подписей (с указанием Ф.И.О., должностей по основному месту работы, подписей (с указанием даты) лиц, ответственных за проведение валидации аналитической методики при проведении ТСКР)

- ФИО, подпись и дата сотрудника отдела обеспечения качества;
- ФИО, подпись и дата руководителя исследования;
- ФИО, подпись и дата исполнителей.

г) Перечень сокращений и используемых понятий

- Аббревиатуры перечислены в алфавитном порядке;
- Аббревиатуры начинаются с иностранных сокращений, затем русскоязычные;
- Специфические сокращения с указанием метода (ВЭЖХ, СФМ) должны соответствовать используемому в исследовании.

д) Информация о заказчике и испытательном центре

- Полное наименование, адрес и контакты (корпоративная почта и/или телефон) заказчика исследования (при наличии);
- Указан представитель заказчика исследования (при наличии);
- Полное наименование аналитической лаборатории, адрес и контакты (корпоративная почта и/или телефон);
- Указан руководитель в соответствии со страницей подписей – должность, ФИО, рабочая почта;
- Указаны исполнители в соответствии со страницей подписей – должность, ФИО, рабочая почта;

е) Резюме

- Указаны валидационные параметры, по которым проводится оценка аналитической методики: селективность, градуировочная кривая (линейность), правильность и повторяемость внутри 1 дня или аналитического цикла, правильность и прецизионность в разные дни или аналитические циклы, процедура разбавления образцов (при необходимости), стабильность образцов (растворов);
- Приведены ссылки на план валидации, актуальные руководства (Решение №85, Фармакопея Союза, ГФ РФ XV, Решение №113);
- Приведены общие сведения об отчете: количество страниц, таблиц, рисунков и приложений.

ж) Описание валидируемых параметров методики

- Содержит таблицу с перечнем валидируемых параметров, рассчитываемыми величинами и их критерием приемлемости;
- Перечень параметров соответствует параметрам в резюме исследования.

з) Информация о сравниваемых лекарственных препаратах

- Торговое наименование (если применимо);
- Наименование (МНН);
- Лекарственная форма;
- Дозировка;
- Номер серии;
- Дата производства;
- Дата истечения срока годности;
- Производитель;
- Условие хранения.

и) Информация об аналитическом стандартном образце

- Наименование (МНН);
- Номер серии соответствует сертификату;
- Количественное содержание определяемого вещества соответствует сертификату;
- Содержание воды в стандартном образце или потеря в массе при высушивании соответствует сертификату;
- Производитель соответствует сертификату;
- Срок годности или дата повторного анализа соответствует сертификату и действителен на момент проведения исследования;
- Условия хранения соответствуют сертификату.

к) Информация об активной фармацевтической субстанции

- Наименование (МНН);
- Номер серии соответствует сертификату;
- Количественное содержание определяемого вещества соответствует сертификату;
- Содержание воды в стандартном образце или потеря в массе при высушивании соответствует сертификату;
- Производитель соответствует сертификату;
- Срок годности или дата повторного анализа соответствует сертификату и действителен на момент проведения исследования;
- Условия хранения соответствуют сертификату.

л) Информация о плацебо

- Наименование (МНН);
- Номер серии соответствует сертификату;
- Производитель соответствует сертификату;
- Срок годности или дата повторного анализа соответствует сертификату и действителен на момент проведения исследования;
- Условия хранения соответствуют сертификату.

м) Информация о реактивах и материалах

- Список реактивов соответствует используемым в исследовании;
- Указан класс чистоты химического реактива;
- Указан производитель и страна;
- Список материалов соответствует используемым в исследовании (лабораторная посуда, вспомогательные материалы – фильтры, хроматографические вials, спектрофотометрические кюветы);
- Указан производитель и страна.

н) Информация об основном и вспомогательном оборудовании

- Приведен список оборудования;
- Указана модель;
- Указан производитель с указанием страны;
- Указан заводской/серийный номер;
- Указано свидетельство о поверке/аттестации с указанием срока действительности;
- Свидетельства о поверке для средств измерения и аттестации для вспомогательного оборудования действительны на момент проведения исследования;
- Приведен список используемого программного обеспечения с указанием наименования и назначения.

о) обоснование выбора метода, параметров валидации и их оценки, идентификация программных средств для расчетов;

п) таблицы, содержащие краткий обзор аналитических методик. Приведены условия аналитической методики в соответствии с методом (ВЭЖХ или СФМ)

В случае использования хроматографических методов приводятся условия хроматографического анализа: подвижная фаза, тип колонки (предколонки), скорость потока,

режим элюирования (изократический или градиентный), температура колонки, температура автосамплера, объем вводимой пробы, детектор, параметры детектирования, линейный диапазон градуировочной кривой, нижний предел количественного определения, используемые градуировочные образцы (число и концентрация), образцы контроля качества (число и концентрация), способ построения и тип градуировочной зависимости;

В случае использования метода СФМ: толщина кюветы (мм), длина волны, раствор сравнения.

- Приведены условия проверки пригодности хроматографической системы (ППХС) по параметрам: RSD площади пика, RSD времени удерживания, фактор асимметрии A_s , число теоретических тарелок N , сходимость стандартов для каждой среды растворения, в которых будет выполняться ТСКР;
- Указана методика приготовления стандартного раствора для ППХС;
- Стандартный раствор для ППХС готовился в двух повторностях;
- Указана методика приготовления подвижной фазы;
- Присутствует отметка о дегазации и фильтровании подвижной фазы.

р) селективность метода (идентификация выполненных аналитических серий (циклов), критерии приемлемости, результаты (в форме таблиц, хроматограммы или иные первичные данные в случае целесообразности, соответствие критериям приемлемости);

- Описана методика приготовления стандартного раствора определяемого аналита;
- Описана методика приготовления среды растворения (например, pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 и среда контроля качества);
- Описана методика приготовления испытуемого раствора;
- Описана методика приготовления раствора плацебо;
- Описана методика приготовления модельного раствора;
- Представлена типичная хроматограмма среды растворения, в которой будет проводиться ТСКР (например, pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 и среда контроля качества);
- Представлена типичная хроматограмма подвижной фазы;
- Представлена типичная хроматограмма раствора плацебо в каждой среде растворения, в которой будет проводиться ТСКР (например, pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 и среда контроля качества);
- Представлена типичная хроматограмма модельного раствора в каждой среде растворения, в которой будет проводиться ТСКР (например, pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 и среда контроля качества);
- Представлена типичная хроматограмма испытуемого раствора действующего вещества в каждой среде растворения, в которой будет проводиться ТСКР (например, pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 и среда контроля качества);
- Приведены результаты в виде таблицы с указанием критерия приемлемости;
- Заключение по параметру Селективность.

с) градуировочная кривая (уравнение кривой, коэффициент корреляции, линейный диапазон, критерии приемлемости, результаты (в виде таблиц, хроматограммы или иные первичные данные в случае целесообразности, идентификация выполненных аналитических серий (циклов), соответствие критериям приемлемости);

- Градуировочная кривая построена не менее чем по 5 растворам с различной концентрацией определяемого вещества;
- Указан аналитический диапазон методики;
- Описана методика приготовления исходного градуировочного раствора;
- Описана методика приготовления рабочих градуировочных растворов;
- Оценка линейности представлена для каждой среды растворения, в которой будет проводиться ТСКР (например, pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8 и среда контроля качества);

- Представлен график линейной зависимости с уравнением кривой и коэффициентом корреляции для каждой среды растворения, в которой будет проводиться ТСКР (например, рН 1,2; рН 4,5; рН 6,8 и среда контроля качества);
- Приведены результаты в виде таблицы с указанием критерия приемлемости;
- Заключение по параметру Градуировочная кривая (линейность).

т) правильность и повторяемость в течение 1 дня или аналитической серии (цикла), критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости;

- Правильность и повторяемость оценена не менее чем по 9 определениям (3 различные концентрации, укладываемые в аналитический диапазон, и 3 повтора каждой концентрации);
- Описана методика приготовления исходного модельного раствора;
- Описана методика приготовления рабочих модельных растворов для каждой среды растворения, в которой будет проводиться ТСКР (например, рН 1,2; рН 4,5; рН 6,8 и среда контроля качества);
- Приведены результаты в виде таблицы с указанием критерия приемлемости;
- Заключение по параметру Правильность и повторяемость в течение 1 дня (аналитического цикла).

у) правильность и прецизионность в разные дни, аналитические серии (циклы), критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости;

Правильность и повторяемость в разные дни (аналитические циклы):

- Правильность и повторяемость оценена не менее чем по 9 определениям (3 различные концентрации, укладываемые в аналитический диапазон, и 3 повтора каждой концентрации);
- Описана методика приготовления исходного модельного раствора;
- Описана методика приготовления рабочих модельных растворов для каждой среды растворения, в которой будет проводиться ТСКР (например, рН 1,2; рН 4,5; рН 6,8 и среда контроля качества);
- Приведены результаты в виде таблицы с указанием критерия приемлемости;
- Заключение по параметру Правильность и повторяемость в разные дни (или аналитические циклы).

ф) Процедура разбавления образцов при необходимости (критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости);

х) Стабильность образцов (растворов):

- Стабильность хранения исходных и рабочих растворов (критерии приемлемости, результаты в форме таблиц, соответствие критериям приемлемости);
- Стабильность образцов (растворов) в процессе выполнения анализов, включая время на подготовку образцов (растворов) и время одного анализа;
- Стабильность исходных, рабочих растворов и образцов оценена при температуре автосамплера в течение продолжительности аналитического цикла
- Заключение по параметру Стабильность образцов (растворов).

ц) Методы обработки данных

Вычисление велось методом наименьших квадратов с использованием линейной модели. Если использовался иной метод вычислений, привести обоснования.

ч) Отклонения, принятые меры, их обоснование;

ш) Заключение;

- Описано общее заключение по валидируемым параметрам;
- Отклонения, принятые меры, их обоснование. Делается запись об отсутствии наблюдаемых отклонений от плана, методики, связанных с полученными результатами;

- В случае наблюдаемых отклонений от критериев приемлемости приведено обоснование причины их возникновения и описаны принятые меры.

щ) Литература, использованная для обоснования выбора метода и параметров валидации, разработки аналитической методики;

- План проведения валидации;
- Проект НД;
- Решение №85;
- Принадлежность к классу БКС имеет корректную ссылку (при описании информации про АФС);
- Решение №113;
- ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик;
- Фармакопея ЕАЭС №100.

ы) СОП

Перечень СОП соответствует используемым процедурам, оборудованию и методам в исследовании

э) Приложение (репрезентативные хроматограммы или иные первичные данные в количестве не менее 20% от числа образцов, анализируемых при валидации аналитической методики).