

DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-9-22-26  
© Коллектив авторов, 2018

*Н. Е. Уварова, Н. Н. Ерёмченко, Г. В. Раменская, Д. В. Горячев*

## ПЛАНИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДАРУНАВИРА

ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Министерства здравоохранения РФ, Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2;  
e-mail: uvarova.natalie@gmail.com

Рассмотрены вопросы планирования исследований биоэквивалентности препаратов дарунавира (DRV). DRV — противовирусное (ВИЧ) средство, относится к классу ингибиторов протеазы ВИЧ. При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов в РФ согласно 61-ФЗ необходимо представление результатов исследований биоэквивалентности. Проведен анализ протоколов и отчетов исследований биоэквивалентности препаратов DRV, поступивших на экспертизу в ФГБУ “НЦ ЭСМП” Минздрава РФ. Выявлены отличия в дизайне исследований, включая прием препарата натощак или после еды, с одновременным приемом ритонавира в низкой дозе или без него, количество включенных добровольцев и внутрииндивидуальную вариабельность DRV. Дополнительно проведен поиск данных о вариабельности DRV в сети Интернет. На основании проведенного анализа сформулированы рекомендации по планированию исследований биоэквивалентности препаратов DRV.

**Ключевые слова:** исследования биоэквивалентности; дизайн исследований; дарунавир; фармакокинетика; внутрииндивидуальная вариабельность.

Одним из лекарственных препаратов (ЛП), используемых в антиретровирусной терапии (АРВТ), является дарунавир (DRV) [1–4].

Большая часть зарегистрированных в России АРВТ-препаратов являются воспроизведенными: на 31.12.2017 зарегистрировано 92 торговых наименования воспроизведенных ЛП и 31 — оригинальных ЛП [5]. Для регистрации воспроизведенного ЛП необходимо представление отчета о результатах исследования биоэквивалентности в сравнении с референтным ЛП [6]. В исследованиях биоэквивалентности с однократным приемом ЛП к исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся площадь под кривой “плазменная концентрация — время” с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ), площадь под кривой “плазменная концентрация — время” с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке  $t$  ( $AUC_{0-t}$ ) и максимальная плазменная концентрация ( $C_{max}$ ) [7–9]. В общем случае для признания препаратов биоэквивалентными 90 % доверительные интервалы отношения указанных фармакокинетических параметров исследуемого ЛП к референтному ЛП должны лежать в интервале 80,00 – 125,00 % [7–9].

Целью исследования было проведение анализа протоколов и отчетов исследований биоэквивалентности, поступивших на экспертизу в ФГБУ “НЦ ЭСМП” Минздрава РФ и подготовка рекомендаций по планированию и оценке результатов исследований биоэквивалентности ЛП DRV с целью унификации подходов к

исследованиям биоэквивалентности DRV в Российской Федерации.

### *Экспериментальная часть*

Был проведен ретроспективный анализ протоколов и отчетов исследований биоэквивалентности препаратов I, поступивших в ФГБУ “НЦ ЭСМП” Минздрава РФ за 2012 – 2018 гг. Дополнительно проведен поиск в сети Интернет опубликованных результатов исследований биоэквивалентности для получения данных о коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ) DRV.

### *Результаты и их обсуждение*

Результаты анализа представлены в табл. 1. Во всех представленных исследованиях ЛП сравнения был оригинальный (референтный) препарат Презиста® в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В качестве исследуемых доз были выбраны дозы 600 и 800 мг (табл. 1). Выбор исследуемой дозы зависит от линейности фармакокинетики действующего вещества [7–9]. Фармакокинетика DRV при однократном приеме у взрослых линейна в диапазоне доз 300 – 1200 мг (при приеме с ритонавиром) [11]. В этом случае достаточно проведения исследования биоэквивалентности в отношении одной дозы, и, как правило, исследование проводится для наибольшей дозы [7–9]. Также косвенно выбор дозы может быть продиктован режимом дозирования референтного препарата: у взрослых 800 мг 1 раз в сутки или 600 мг 1 раз

в сутки в зависимости от наличия мутаций, вызывающих резистентность к DRV [4]. Наличие исследований как дозы 600 мг, так и дозы 800 мг, вероятно, вызвано тем, что доза 800 мг у референтного препарата была выведена на рынок позднее (Презиста® 600 мг зарегистрирована в 2009 г., а Презиста® 800 мг — в 2013 г.), а также линейкой доз конкретного производителя (воспроизведенные ЛП могут не охватывать весь диапазон доз референтного ЛП).

В большей части исследований DRV применялся после еды (табл. 1). Это согласуется с данными инструкции по применению ЛП Презиста®: препарат принимают не позднее 30 мин после еды, т.к. биодоступность DRV при приеме натощак была на 30 % ниже, чем при приеме во время еды [4].

Согласно действующей инструкции по применению оригинального ЛП [4], DRV назначается только вместе с ритонавиром (100 мг) в низкой дозе. Ритонавир — антиретровирусный препарат, мощный ингибитор метаболизма, опосредованного ферментом цитохрома CYP3A. Так как DRV метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4, ритонавир в малых дозах применяется как усилитель фармакокинетики DRV. Прием 100 мг ритонавира 2 раза в сутки приводит к 14-кратному увеличению концентрации DRV в плазме и увеличению абсолютной биодоступности одной дозы DRV (600 мг) с 37 до примерно 82 % [4]. Влия-

ние ритонавира на фармакокинетику DRV было учтено в большинстве проанализированных исследований: дизайн включает в себя одновременный прием 100 мг ритонавира 2 раза в день (табл. 1), при этом прием ритонавира должен начинаться за 2 дня до приема дозы DRV и продолжаться в течение всего времени отбора проб. Данная схема выбрана для максимального ингибирования CYP3A4. Согласно данным литературы, максимальное ингибирование фермента CYP3A4 наблюдается после 2 дней приема ритонавира в дозе 100 мг 2 раза в день [12 – 15]; и согласуется с данными Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) [16].

Для точного описания профиля “концентрация — время” и надежной оценки длительности экспозиции необходимо отобрать достаточное количество образцов. Это достигается, когда  $AUC_{0-t}$  перекрывает не менее 80 % от  $AUC_{0-\infty}$  [7 – 9]. Согласно методическим указаниям “Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств” [17], общая продолжительность наблюдения за концентрацией действующего вещества при однократном приеме ЛП должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения ( $t_{1/2}$ ). Для DRV период  $t_{1/2}$  равен около 15 ч (при приеме с ритонавиром) [4], поэтому длительность отбора проб должна быть не менее 60 ч. В большинстве представленных исследований длительность

Т а б л и ц а 1

Данные проанализированных исследований биоэквивалентности ЛП DRV в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, согласно Государственному реестру лекарственных средств (ГЛРС) [10]

№	Доза в ЛП, мг	Дизайн (схема приема)	Прием ритонавира	Прием	Количество добровольцев (пол)	Отбор проб, ч	Период отмычки, сут	$CV_{intra}$ фармакокинетических параметров
<b>2013 – 2015 гг.</b>								
1	600	простое перекрестное (TR RT)	нет	натощак	24 (МЖ)	24	7	$C_{max} = 38,75\%$ $AUC_{0-t} = 42,53\%$
2	600	простое перекрестное (TR RT)	нет	натощак	28 (МЖ)	48	7	$C_{max} = 35\%$ $AUC_{0-t} = 26,21\%$
3	600	простое перекрестное (TR RT)	нет	натощак	22 (М)	72	7	$C_{max} = 42,71\%$ $AUC_{0-t} = 22,38\%$
4	600	простое перекрестное (TR RT)	нет	натощак	28 (МЖ)	48	7	$C_{max} = 24,65\%$ $AUC_{0-t} = 20,83\%$
<b>2015 – 2017 гг.</b>								
5	600	простое перекрестное (TR RT)	да	после еды	42 (МЖ)	72	7	$C_{max} = 14,78\%$ $AUC_{0-t} = 19,08\%$
6	600	простое перекрестное (TR RT)	да	после еды	20 (МЖ)	72	7	...
7	800	простое перекрестное (TR RT)	да	после еды	26 (МЖ)	72	7	...
8	800	простое перекрестное (TR RT)	да	после еды	42 (МЖ)	72	7	...
9	800	простое перекрестное (TR RT)	да	после еды	24 (МЖ)	72	14	...
10	600	простое перекрестное (TR RT)	да	после еды	40 (МЖ)	72	7	...
11	800	простое перекрестное (TR RT)	да	после еды	20 (МЖ)	72	7	...
12	800	простое перекрестное (TR RT)	да	после еды	34 (МЖ)	72	14	...
13	800	простое перекрестное (TR RT)	да	после еды	42 (МЖ)	72	7	...

Примечание: Т — исследуемый препарат; R — референтный препарат; М — мужчины; Ж — женщины;  $CV_{intra}$  — коэффициент внутриндивидуальной вариабельности;  $C_{max}$  — максимальная концентрация;  $AUC_{0-t}$  — площадь под кривой “концентрация — время” от 0 до  $t$ .

отбора проб удовлетворяла этому требованию и составляла 72 ч (табл. 1).

Длительность периода между приемами ЛП (“периода отмывки”) также зависит от  $t_{1/2}$ . Согласно Руководству по проведению исследований биоэквивалентности ЕМА [9], Правилам проведения исследований биоэквивалентности ЛП в рамках ЕАЭС [8] и Руководству по экспертизе ЛС [7], считается достаточным период отмывки, равный  $5t_{1/2}$ . Согласно методическим указаниям по проведению исследований биоэквивалентности [17], длительность периода отмывки должна составлять не менее  $6t_{1/2}$ . В проанализированных исследованиях период отмывки чаще был равен 7 сут, реже — 14 сут (табл. 1), что соответствует рассчитанным значениям длительности периода отмывки (не менее 3,125 – 3,75 сут). Более длительный период отмывки 14 сут использовался в исследованиях дозы 800 мг, и заявители объясняли свой выбор длительностью обновления ферментов системы цитохрома СYP450.

Количество включенных в исследование добровольцев варьировало от 20 до 46 человек (табл. 1). Расчет количества добровольцев основывается на коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ) DRV по литературным данным. Значение  $CV_{intra}$  также влияет и на выбор дизайна исследования. Как правило, в исследованиях биоэквивалентности используется простой перекрестный дизайн. Однако если  $CV_{intra}$  действующего вещества превышает 30 %, препарат считается высоковариабельным. В этом случае руководства [7 – 9, 18] рекомендуют проведение исследований с репликативным (повторным) дизайном, т.к. у высоковариабельных препаратов в исследованиях с простым перекрестным дизайном может наблюдаться несоответствие стандартным критериям биоэквивалентности и требуется участие достаточно большого числа добровольцев [19, 20]. Для таких препаратов возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности и расширение интервала для оценки  $C_{max}$  максимально до 69,84 – 143,19 % [21].

Таблица 2

Анализ исследований биоэквивалентности DRV по литературным данным

№	Источник (ссылка)	$CV_{intra}$ фармакокинетических параметров	Принимаемые ЛП (доза)	Прием	Дизайн исследования	Количество добровольцев	Отбор проб, ч	Период отмывки, сут
1	T. N. Kakuda, et al. [22]	$C_{max} = 14,8 \%$ $AUC_{0-t} = 19,13 \%$ $AUC_{0-\infty} = 20,76 \%$	DRV (800 мг) + RTV (100 мг)	натощак	простое перекрестное	83	72	> 7
2	T. N. Kakuda, et al. [22]	$C_{max} = 10,13 \%$ $AUC_{0-t} = 11,28 \%$ $AUC_{0-\infty} = 11,28 \%$	DRV (800 мг) + RTV (100 мг)	после еды	простое перекрестное	45	72	> 7
3	NL PAR Darunavir Alvogen [23]	$C_{max} = 10,6 \%$ $AUC_{0-t} = 15,3 \%$	DRV (800 мг) + RTV (100 мг)	после еды	простое перекрестное	42	72	9
4	EPAR Darunavir Mylan [24]	$C_{max} = 10,7 \%$ $AUC_{0-t} = 16,63 \%$ $AUC_{0-\infty} = 17,03 \%$	DRV (800 мг) + RTV (100 мг)	после еды	простое перекрестное	42	72	8
5	EPAR Darunavir Mylan [24]	$C_{max} = 14,38 \%$ $AUC_{0-t} = 19,53 \%$ $AUC_{0-\infty} = 19,456 \%$	DRV (600 мг) + RTV (100 мг)	после еды	простое перекрестное	59	72	8
6	WHOPAR Darunavir Cipla [25]	$C_{max} = 13,8 \%$ $AUC_{0-t} = 19,53 \%$ $AUC_{0-\infty} = 19,78 \%$	DRV (600 мг) + RTV (100 мг)	после еды	простое перекрестное	36	60	16
7	A. Gupta, et al. [26]	$C_{max} = 22,33 \%$ $AUC_{0-t} = 22,17 \%$ $AUC_{0-\infty} = 22,37 \%$	DRV (600 мг) + RTV (100 мг)	натощак	простое перекрестное	40	72	> 7
8	A. Gupta, et al. [26]	$C_{max} = 14,72 \%$ $AUC_{0-t} = 15,54 \%$ $AUC_{0-\infty} = 15,23 \%$	DRV (600 мг) + RTV (100 мг)	после еды	простое перекрестное	40	72	> 7
9	MHRA PAR Darunavir Zentiva [27]	$C_{max} = 12,02 \%$ $AUC_{0-t} = 9,83 \%$ $AUC_{0-\infty} = 17,45 \%$	DRV (600 мг) + RTV (100 мг)	после еды	репликативный (перекрестное четырех-периодное)	...	72	7
10	T. N. Kakuda, et al. [28]	$C_{max} = 18,42 \%$ $AUC_{0-t} = 20,27 \%$ $AUC_{0-\infty} = 21,32 \%$	DRV (800 мг) + COBI (150 мг)	натощак	простое перекрестное	72	72	> 7
11	T. N. Kakuda, et al. [28]	$C_{max} = 10,08 \%$ $AUC_{0-t} = 12,58 \%$ $AUC_{0-\infty} = 12,93 \%$	DRV (800 мг) + COBI (150 мг)	после еды	простое перекрестное	38	72	> 7
12	H. Crauwels, et al. [29]	$C_{max} = 10,08 \%$ $AUC_{0-t} = 12,58 \%$ $AUC_{0-\infty} = 12,93 \%$	DRV (800 мг) + COBI (150 мг) + FTC (200 мг) + TAF (10 мг)	после еды	простое перекрестное	95	72	> 7

Примечание:  $CV_{intra}$  — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности;  $C_{max}$  — максимальная концентрация;  $AUC_{0-t}$  — площадь под кривой “концентрация — время” от 0 до  $t$ ;  $AUC_{0-\infty}$  — площадь под кривой “концентрация — время” от 0 до бесконечности; RTV — ритонавир; COBI — кобицистат; FTC — эмтрицитабин; TAF — тенофовир алафенамид фумарат.

Был проведен поиск данных о  $CV_{intra}$  DRV из опубликованных результатов исследований биоэквивалентности в сети Интернет. Результаты представлены в табл. 2.

Значения  $CV_{intra}$  составляли порядка 20 % как по  $C_{max}$ , так и по  $AUC$ , и не превышали границы 30 % (табл. 2). В исследованиях [22, 26, 28] показано влияние приема пищи на вариабельность фармакокинетических параметров DRV. Значения коэффициента вариабельности при приеме после еды были ниже, чем при приеме натощак. Что касается дизайна исследований, то в большинстве случаев использовался простой перекрестный дизайн с периодом отмывки более 7 сут, исследовались дозы 600 и 800 мг, препараты чаще принимались после еды, количество добровольцев варьировалось от 36 до 86, длительность отбора проб в большинстве исследований составляла 72 ч (табл. 2). Всегда DRV принимался в комбинации с каким-либо ЛП: чаще с ритонавиром, реже — с кобицистатом (усилитель фармакокинетики DRV, имеющий сходный с ритонавиром механизм действия; не зарегистрирован в России) или даже с несколькими антиретровирусными препаратами (табл. 2).

В рекомендациях FDA [16] и ВОЗ [30] есть указание на то, что заявитель может использовать масштабирование границ биоэквивалентности и репликативный дизайн, если представит доказательства высокой вариабельности фармакокинетических параметров DRV ( $CV_{intra} > 30\%$ ).

В проанализированных нами исследованиях использовался простой перекрестный дизайн (табл. 1). В 3 случаях  $CV_{intra}$  DRV по  $C_{max}$  (а в DRV случае также и по  $AUC_{0-t}$ ) превышал 30 %, что указывает на высокую вариабельность DRV (табл. 1). Следует отметить, что все эти исследования проводились натощак и без приема ритонавира, что не соответствует современным международным рекомендациям и данным о фармакокинетике DRV. Возможно, именно это и оказало влияние на вариабельность DRV, т.к. степень абсорбции действующего вещества и биодоступность являются одними из факторов, вносящих вклад в вариабельность ЛП [19, 20]. Установить истинные причины высокой вариабельности в данных исследованиях не представляется возможным, т.к. это может быть также связано со свойствами вещества, готового ЛП, абсорбирующей системы, а также со способом измерения концентрации [19, 20].

Для адекватной оценки концентраций действующего вещества и получения надежных результатов в исследовании биоэквивалентности необходимо использовать биоаналитические методики, валидированные в соответствии с регуляторными требованиями [7–9]. Одной из основных характеристик биоаналитической методики является нижний предел количественного определения (НПКО). НПКО — наименьшая концентрация анализируемого вещества в образце, которая поддается надежному количественному определению с приемлемой правильностью и прецизионностью [8]. НПКО должен быть адаптирован к ожидаемым концентрациям и целям исследования и не должен превы-

шать 5 % от  $C_{max}$  [7–9]. В табл. 3 представлены сведения о биоаналитическом методе, используемом в проанализированных исследованиях.

В исследованиях использовались методы ВЭЖХ с ультрафиолетовым (УФ) и тандемным масс-спектрометрическим (МС/МС) детектированием (табл. 3). Значение НПКО значительно варьировало от 5 до 100 нг/мл и в среднем составляло около 50 нг/мл. Значения  $C_{max}$  также различались в зависимости от принятой дозы (600 или 800 мг), приема пищи и ритонавира. Как было отмечено выше, прием исследуемых препаратов с ритонавиром в низкой дозе после еды увеличивает  $C_{max}$  DRV. В проанализированных исследованиях при приеме DRV (доза 600 мг) с ритонавиром в низкой дозе после еды наименьшее среднее значение  $C_{max}$  составляло около 6000 нг/мл, следовательно, значение НПКО должно быть менее 300 нг/мл. Однако, согласно требованиям Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [8], расчет НПКО основывается на минимальной величине  $C_{max}$  из всей выборки субъектов. В проанализированных исследованиях минимальное значение  $C_{max}$  составляло около 3500 нг/мл, следовательно, рассчитанное значение НПКО равно 175 нг/мл. Что касается приема DRV натощак без одновременного приема ритонавира, то наименьшее среднее значение  $C_{max}$  составляло около 830 нг/мл (следовательно, НПКО  $\leq 41,5$  нг/мл), а минимальное значение  $C_{max}$  — около 150 нг/мл (следовательно, НПКО  $\leq 7,5$  нг/мл), что подтверждает целесообразность одновременного применения ритонавира в низкой дозе.

Таким образом, при планировании исследований биоэквивалентности DRV следует придерживаться следующих рекомендаций:

Таблица 3  
Сведения о биоаналитическом методе проанализированных исследований биоэквивалентности ЛП I в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой

№	Аналитический метод	НПКО, нг/мл	Пробоподготовка
<b>2013 – 2015 гг.</b>			
1	ОФ-ВЭЖХ-УФ	60	ОБ
2	ВЭЖХ-МС/МС	50	ЖЖЭ
3	ОФ-ВЭЖХ-УФ	50	ЖЖЭ
4	ВЭЖХ-МС/МС	10	ОБ
<b>2015 – 2017 гг.</b>			
5	ВЭЖХ-МС/МС	5	ОБ
6	ВЭЖХ-МС/МС	30	ОБ
7	ВЭЖХ-МС/МС	50	...
8	ВЭЖХ-МС/МС	50	ОБ
9	ВЭЖХ-МС/МС	100	...
10	ВЭЖХ-МС/МС	50	ОБ
11	ВЭЖХ-МС/МС	< 30	...
12	ВЭЖХ-МС/МС	...	...
13	ВЭЖХ-МС/МС	50	...

Примечание: ОФ-ВЭЖХ-УФ — обращенно-фазовая ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектированием; ВЭЖХ-МС/МС — ВЭЖХ с тандемным масс-спектрометрическим детектированием; ОБ — осаждение белков; ЖЖЭ — жидкость-жидкостная экстракция.



Референтный препарат — Презиста<sup>®</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой;

Простой перекрестный дизайн (в общем случае);

Проведение исследования для максимальной дозы (в связи с линейной фармакокинетикой DRV);

Прием DRV после еды (в связи с указанным в инструкции способом применения, а также для увеличения биодоступности и уменьшения вариабельности DRV);

Одновременный прием ритонавира (100 мг 2 раза в день), который должен начинаться за 2 дня до приема DRV и продолжаться до завершения отбора образцов в каждом периоде (в связи с указанным в инструкции способом применения, а также для увеличения биодоступности и уменьшения вариабельности DRV);

Период отмытки не менее 7 сут (в связи с  $t_{1/2}$  DRV);

Длительность забора образцов крови 72 ч (в связи с  $t_{1/2}$  DRV);

Расчет количества добровольцев на основе данных о коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности DRV;

В случае представления обоснованных и достоверных данных о высокой вариабельности DRV ( $CV_{intra} > 30\%$ ) возможно использование репликативного дизайна и расширение границ биоэквивалентности.

В качестве аналитического метода определения DRV в плазме крови рекомендуется использовать метод на основе ВЭЖХ с МС/МС детектированием, при этом значение НПКО не должно превышать 5% от  $C_{max}$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. J. Robertson and J. Feinberg, *Expert Opin. Pharmacother.*, **13**(9), 1363 – 1375 (2012).
2. F. Barré-Sinoussi, A. L. Ross, J. F. Delfraissy, *Nat. Rev. Microbiol.*, **11**(12), 877 – 883 (2013).
3. E. D. Deeks, *Drugs*, **74**(1), 99 – 125 (2014).
4. Инструкция по медицинскому применению ЛП Презиста<sup>®</sup>, ГРЛС (2018).
5. <http://itpcru.org/2018/04/18/analiz-zakupok-arv-preparatov-v-rf-v-2017-godu/> (2018).
6. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”, Москва (2010).
7. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, Т. 1, Гриф и К, Москва (2013), сс. 174 – 215.

8. *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).
9. Investigation of bioequivalence (CPMP / EWP / QWP / 1401 / 98 Rev. 1), European Medicines Agency, London (2013).
10. <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>.
11. Assessment report for Prezista (EMA / CHMP / 259742 / 2009), European Medicines Agency, London (2009).
12. A. A. Mathias, S. West, J. Hui, B. P. Kearney, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **85**(1), 64 – 70 (2009).
13. S. Katzenmaier, C. Markert, K. D. Riedel, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **90**(5), 666 – 673 (2011).
14. C. Eichbaum, M. Cortese, A. Blank, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **69**(10), 1795 – 1800 (2013).
15. D. J. Greenblatt, *J. Clin. Pharmacol.*, **56**(2), 152 – 156 (2016).
16. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM204389.pdf>.
17. И. Б. Бондарева, В. Б. Герасимов, А. П. Дрожжин и др., *Клин. фармакокинетика*, № 1, 2 – 14 (2005).
18. *Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs and INDs: general considerations*, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, MD (2014).
19. Д. П. Ромодановский, Т. В. Еременкова, М. А. Драницына и др., *Ведомости ИЦЭСМИ*, № 4, 5 – 10 (2015).
20. B. M. Davit, and D. P. Conner, B. Fabian-Fritsch, et al., *AAPS J.*, **10**(1), 148 – 156 (2008).
21. S. H. Haidar, B. Davit, M. L. Chen, et al., *Pharm. Res.*, **25**(1), 237 – 241 (2008).
22. T. N. Kakuda, L. Leopold, M. Timmers, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **52**(9), 805 – 816 (2014).
23. <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h118333.pdf>.
24. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-Public assessment report / human / 004068 / WC500220726.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public%20assessment%20report/human/004068/WC500220726.pdf) (2016).
25. <https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/HA627part6v02.pdf>.
26. A. Gupta, P. Singhal, P. S. Shrivastav, M. Sanyal, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **879**(24), 2443 – 2453 (2011).
27. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con814242.pdf>.
28. T. N. Kakuda, T. Van De Castele, R. Petrovic, et al., *Antivir. Ther.*, **19**(6), 597 – 606 (2014).
29. [http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/4016\(2017\)](http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/4016(2017)).
30. [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/14%20BE%20darunavir\\_Oct2015\\_0.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/14%20BE%20darunavir_Oct2015_0.pdf).

Поступила 30.07.18

## PLANNING OF BIOEQUIVALENCE STUDIES OF DARUNAVIR DRUG PREPARATIONS

N. E. Uvarova, N. N. Eremenko, G. V. Ramenskaya, and D. V. Goryachev

Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

The issues of planning bioequivalence studies for darunavir drug products are considered. Darunavir is an antiretroviral agent acting as the HIV-1 protease inhibitor. According to Federal Law of the Russian Federation No. 61-FZ, it is required to present the results of bioequivalence studies for the state registration of generic drugs. The bioequivalence studies protocols and reports on darunavir generic products, which were submitted for expert examination in the SCEEMP were analyzed. Differences in the study design were revealed, including administration in the fasting or fed state, with or without low dose of ritonavir, number of volunteers in the test group, and intra-subject variability of darunavir content. In addition, search for data on the variability of darunavir was made in the Internet. Based on this analysis, recommendations for planning bioequivalence studies for darunavir drug products are formulated.

**Keywords:** bioequivalence study; study design; darunavir; pharmacokinetics; intra-subject variability.