

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-1-3-7  
© Коллектив авторов, 2021

Н. Е. Уварова<sup>1,\*</sup>, Н. Н. Ерёмченко<sup>1,2</sup>, Г. В. Раменская<sup>1,2</sup>, Д. В. Горячев<sup>1</sup>

## ПЛАНИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ С НЕЛИНЕЙНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКОЙ

<sup>1</sup> ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава РФ, Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2.

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО "Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)", Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

\* e-mail: uvarova@expmed.ru

Изучение биоэквивалентности является одним из ключевых исследований, необходимых для регистрации воспроизведенного лекарственного препарата для перорального приема. Дизайн указанного типа исследования обуславливается многими факторами, в том числе линейностью фармакокинетики действующего вещества. При регистрации нескольких дозировок препарата именно от данного свойства будет зависеть выбор дозы в исследовании биоэквивалентности. На примере атазанавира и валацикловира рассмотрены регуляторные требования к планированию исследований биоэквивалентности препаратов, обладающих нелинейной фармакокинетикой. Анализ исследований биоэквивалентности согласно данным государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), а также опубликованных открытых данных исследований биоэквивалентности выявил различия как в изучаемых дозировках, так и в количестве проведенных исследований. При планировании и оценке исследований биоэквивалентности (БЭ) препаратов с нелинейной фармакокинетикой следует принимать во внимание характеристики действующего вещества, все доступные литературные данные, международный опыт и современные регуляторные требования.

**Ключевые слова:** исследование биоэквивалентности; нелинейная фармакокинетика; атазанавир; валацикловир.

Воспроизведенные лекарственные препараты (ЛП) занимают большую часть фармацевтического рынка РФ [1], и ключевым видом клинических исследований, необходимым для регистрации воспроизведенного ЛП в твердой лекарственной форме для приема внутрь, является исследование биоэквивалентности (БЭ) в сравнении с референтным ЛП [2]. Несмотря на кажущуюся простоту по сравнению с другими видами клинических исследований, данный тип исследования также требует тщательного планирования на основании научных данных о фармакологических свойствах действующего вещества, поскольку исследование БЭ является основой для экстраполяции данных, полученных в ходе доклинического и клинического изучения референтного ЛП, на воспроизведенный ЛП [3, 4]. Одним из параметров, влияющим на выбор программы исследования БЭ, является линейность фармакокинетики действующего вещества. Нелинейная фармакокинетика означает, что увеличение экспозиции (площади под кривой "концентрация — время" ( $AUC$ )) и/или максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) непропорционально принятой дозе [3 – 7]. Причинами этого явления могут быть насыщение транспортных систем

(например, белков-переносчиков, участвующих в абсорбции или элиминации, транспортных белков крови) и метаболических процессов, а также низкая растворимость действующего вещества [5]. От того, является фармакокинетика действующего вещества линейной или нелинейной, будет зависеть, какие дозировки должны быть изучены в исследовании БЭ в случае регистрации нескольких дозировок ЛП [3, 4, 6].

**Цель исследования** — анализ регуляторных требований к планированию исследований БЭ препаратов с нелинейной фармакокинетикой на примере ЛП атазанавира (I) и валацикловира (II).

### *Экспериментальная часть*

Были изучены исследования БЭ препаратов I в лекарственной форме капсулы и II в лекарственной форме таблетки, покрытыми пленочной оболочкой, согласно данным Реестра разрешений на проведение клинических исследований ГРЛС [8]. Для анализа отбирались исследования, в которых планировалась регистрация нескольких дозировок препаратов. Для со-

хранения конфиденциальности информации исследованиям присваивался номер.

Всего было просмотрено 15 исследований БЭ I, из которых в анализ вошло 11, 4 были исключены в связи с регистрацией только одной дозировки.

Для II было просмотрено 19 документов исследований БЭ, в анализ вошло 8, остальные 11 были исключены по указанной выше причине.

Также дополнительно был проведен поиск данных по исследованиям БЭ препаратов I и II в соответствующих твердых лекарственных формах в сети Интернет, в результате которого по аналогии были отобраны те, которые проводились с целью регистрации нескольких дозировок препаратов.

Так как линейность фармакокинетики влияет только на выбор исследуемой дозировки, иные аспекты планирования и оценки исследований БЭ и влияющие на них свойства действующего вещества (как, например, вариабельность, узкий терапевтический диапазон, эндогенное содержание), в контексте данной статьи нами не рассматривались. Подробнее с ними можно ознакомиться в регуляторных документах [3, 4, 6, 9, 10] и в существующей научной литературе, например, [11, 12].

### Результаты и их обсуждение

Согласно регуляторным руководствам [3, 4, 6], нелинейность фармакокинетики констатируется, если различия между скорректированными по дозе средними  $AUC$  разных дозировок выходят за пределы  $\pm 25\%$ . Можно выделить 2 типа нелинейности:

1.  $AUC$  увеличивается в большей степени, чем доза – тогда, как правило, изучение БЭ проводится на наибольшей дозировке;

2.  $AUC$  увеличивается в меньшей степени, чем доза – тогда в зависимости от причин нелинейности возможны следующие варианты:

а) чаще БЭ изучается в двух исследованиях: на наибольшей и наименьшей дозировках (или дозировке в линейном диапазоне фармакокинетики);

б) возможно изучение БЭ только наименьшей дозировки (или дозировки в линейном диапазоне фармакокинетики), если нелинейность не вызвана низкой растворимостью и препараты не содержат вспомогательных веществ, влияющих на транспортные белки или моторику желудочно-кишечного тракта, а также выполняются условия для биоэквивалента (см. далее) [3, 4, 6].

При наличии обоснования возможно отклонение от данных рекомендаций, например, выбор наименьшей дозировки может быть аргументирован безопасностью и переносимостью, а наибольшей – низкой чувствительностью биоаналитической методики [3, 4, 6].

При этом для подтверждения отсутствия необходимости проведения исследования БЭ других заявляемых на регистрацию дозировок (биоэквивалента) должны быть выполнены определенные условия, как то: одинаковый производственный процесс; совпадение качественного состава (за исключением ароматизаторов и красителей); пропорциональность состава и наличие результатов теста сравнительной кинетики растворения, подтверждающих эквивалентность профилей растворения различных дозировок [3, 4, 6]. В случае непропорциональности состава биоэквивалента все равно возможен при выполнении следующих условий: содержание действующего вещества не более 5% от массы ядра таблетки/содержимого капсулы и либо одинаковое содержание вспомогательных веществ ядра таблетки/содержимого капсулы для всех регистрируемых дозировок, либо изменение содержания наполнителей пропорционально изменению содержания действующего вещества при неизменности содержания остальных вспомогательных веществ ядра таблетки/содержимого капсулы [3, 4, 6].

В качестве примеров ЛП с нелинейной фармакокинетикой нами были выбраны противовирусные препараты I и II.

### Атазанавир

I – антиретровирусное лекарственное средство из группы ингибиторов протеазы, обладает нелинейной фармакокинетикой: в диапазоне доз от 200 до 800 мг степень увеличения  $AUC$  и  $C_{max}$  больше степени увеличения дозы [13].

Результаты анализа исследований БЭ препаратов I в лекарственной форме капсулы представлены в табл. 1 и 2.

Более чем в половине случаев изучение БЭ проводилось на наибольшей дозировке 300 мг (табл. 1), что согласуется с описанными выше регуляторными требованиями, а также с руководством по проведению исследований БЭ I FDA [22]. В значительной части исследований в качестве тестовой использовалась доза 400 мг (2 капсулы по 200 мг). Данный выбор мог быть обусловлен тем, что в этой дозе была изучена фармакокинетика референтного препарата [13] и она соответствует одному из режимов дозирования согласно

Таблица 1

Данные исследований БЭ препаратов I согласно ГРЛС [8]

№ исследования	1А	2А	3А	4А	5А	6А	7А	8А	9А	10А	11А
Дозировки ЛП, мг	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
	300		300	300	300	300	300	300	300	300	300
Доза, изученная в исследовании БЭ, мг	400 (2 капсулы по 200)	400 (2 капсулы по 200)	400 (2 капсулы по 200)	400 (2 капсулы по 200)	300	150	300	300	300	300	300

инструкции по применению [23]. Также указанный выбор может быть аргументирован удобством биоаналитического определения из-за достижения более высоких концентраций I в крови. Лишь в одном случае исследование было проведено на наименьшей дозировке, что не соответствует фармакокинетическим свойствам I и международным требованиям.

Согласно анализу опубликованных результатов исследований БЭ (табл. 2), в качестве изучаемой дозировки также выступала дозировка 300 мг, но в половине случаев она принималась совместно с низкой дозой ритонавира (RTV) — усилителя фармакокинетики, который снижает вариабельность фармакокинетических параметров I и увеличивает его биодоступность. Данный режим дозирования также присутствует в инструкции по применению референтного препарата [23].

### Валацикловир

II — противовирусное лекарственное средство, по сути, является пролекарством, после приема внутрь под действием валацикловиргидролазы метаболизируется в ацикловир. Степень увеличения  $AUC$  и  $C_{max}$  ацикловира после приема II меньше степени увеличения дозы в диапазоне доз от 250 до 1000 мг (снижение

биодоступности при дозах выше 500 мг) [24, 25]. Нелинейность фармакокинетики предположительно обусловлена насыщением переносчиков и снижением абсорбции при увеличении принимаемой дозы [24, 26]. В табл. 3 и 4 приведены результаты анализа исследований БЭ препаратов II в таблетированной лекарственной форме.

Во всех проанализированных исследованиях изучалась наименьшая дозировка II: 250 или 500 мг в зависимости от заявляемых на регистрацию дозировок (табл. 3). Полученный результат отличается от данных опубликованных исследований БЭ (табл. 4), где лишь в одном случае изучалась только наименьшая дозировка [32], в двух случаях изучались все подаваемые на регистрацию дозировки [29, 31], и почти в половине случаев изучались две из трех заявляемых дозировок [27, 28, 30]. Однозначно причины такого различия назвать сложно, ими могут быть как невозможность экстраполяции данных БЭ из-за несоответствия дозировок требованиям биоэвивера (например, отсутствие пропорциональности состава), так и более жесткие требования конкретных регуляторных органов.

Следует также упомянуть руководство FDA по планированию исследований БЭ II [34], в котором указано

Таблица 2

#### Анализ опубликованных данных исследований БЭ препаратов I в сети Интернет

Источник (ссылка)	Krka EPAR [14]	Mylan EPAR [15]	Amneal UK PAR [16]	Zentiva UK PAR [17]	Teva SE PAR [18]	Sandoz NL PAR [19]	Teva Product Monograph [20]	Interdos DE PAR [21]
Дозировки ЛП, мг	150 200 300	150 200 300	150 200 300	150 200 300	150 200 300	150 200 300	150 200 300	150 200 300
Доза, изученная в исследовании БЭ, мг	300	300	300 + 100 RTV	300 + 100 RTV	300 + 100 RTV	300 + 100 RTV	300	300

Таблица 3

#### Данные исследований БЭ препаратов II согласно ГРЛС [8]

№ исследования	1V	2V	3V	4V	5V	6V	7V	8V	9V
Дозировки ЛП, мг	500 1000	500 1000	500 1000	250 500 1000	500 1000	500 1000	500 1000	500 1000	500 1000
Доза, изученная в исследовании БЭ, мг	500	500	500	250	500	500	500	500	500

Таблица 4

#### Анализ опубликованных данных исследований БЭ препаратов II в сети Интернет

Источник (ссылка)	Nucleus AT PAR [27]	Apothecon NL PAR [28]	Aurobindo UK PAR [29]	Caduceus UK PAR [30]	E. Hernandez et. al. [31]	Sandoz Product Monograph [32]	R. Neves, et al. [33]
Дозировки ЛП, мг	250 500 1000	250 500 1000	500 1000	250 500 1000	500 1000	500 1000	250 * 1000
Доза, изученная в исследовании БЭ, мг	250 500	250 1000	500 1000	250 500	500 1000	500	250 1000

Примечание: \* — в источнике не указано, какие дозировки препарата планировалось подавать на регистрацию.

проведение двух исследований дозировки 1000 мг натощак и после еды, результаты которых могут быть экстраполированы на дозировку 500 мг при наличии результатов теста сравнительной кинетики растворения и пропорциональности состава (при этом дозировка 250 мг никак не упоминается, что не позволяет сделать вывод об отсутствии необходимости изучения БЭ данной дозировки). То есть, несмотря на литературные данные о нелинейной фармакокинетике II, FDA рекомендует проведение исследования на наибольшей дозировке. Нам не удалось найти однозначную позицию FDA касательно влияния нелинейной фармакокинетики на выбор исследуемой дозировки препарата. В общих руководствах по исследованиям БЭ воспроизведенных препаратов [9, 10] данная ситуация конкретно не описана. Указано лишь, что исследования ЛП в твердых лекарственных формах (таблетки, капсулы) с немедленным высвобождением проводятся на наибольшей дозировке, проведение исследований на иных дозировках возможно по причине безопасности при выполнении определенных условий (линейность фармакокинетики в терапевтическом диапазоне доз, пропорциональность состава дозировок как исследуемого препарата, так и препарата сравнения и приемлемые результаты сравнительного теста кинетики растворения) [9, 10]. Однако в статье, написанной сотрудниками FDA [35], отмечено, что в США выбор дозировки зависит от линейности фармакокинетики: если увеличение *AUC* меньше увеличения дозы, то исследование БЭ проводится на наименьшей дозировке, если же увеличение *AUC* больше увеличения дозы – исследование проводится на наибольшей терапевтической дозе. В последнем случае наблюдается отличие от требований других руководств [3, 4, 6], где исследование рекомендуется проводить на наибольшей дозировке (наибольшая дозировка может не совпадать с наибольшей терапевтической дозой).

Таким образом, можно сделать вывод, что международные требования к исследованиям БЭ ЛП с нелинейной фармакокинетикой имеют как сходство, так и различия. В связи с этим принимаемые регуляторными органами решения в отношении выбора дозировок для исследования БЭ конкретных препаратов могут не совпадать, что было показано на примере препаратов I и II. При планировании и оценке исследований БЭ препаратов с нелинейной фармакокинетикой следует основываться на всех доступных литературных данных, международном опыте и регуляторных требованиях, действующих в конкретной стране, а также характеристиках конкретного препарата, подаваемого на регистрацию.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Годовой отчет “Фармацевтический рынок России” за 2018 г., DSM Group(on-line) [https://dsm.rudocs/analytics/Annual\\_report\\_2018\\_DSM.pdf](https://dsm.rudocs/analytics/Annual_report_2018_DSM.pdf).
2. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”, Москва (2010).
3. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, Т. 1, Гриф и К, Москва (2013), сс. 174 – 215.
4. *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).
5. T. M. Ludden, *Clin. Pharmacokinet.*, **20**(6), 429 – 446 (1991).
6. *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). Center for Drug Evaluation and Research (CDER), European Medicines Agency, London (2010).
7. T. Eisenblaetter, L. Teichert, in: *Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology*, H. G. Vogel, J. Maas, A. Gebauer (eds.), Springer, Berlin, Heidelberg (2011), pp. 23 – 40.
8. Реестр разрешений на проведение клинических исследований, Государственный реестр лекарственных средств (on-line) <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>.
9. *Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations*, U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, MD (2003).
10. *Guidance for Industry Submission of Summary Bioequivalence Data for ANDAs*, U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD (2011).
11. Д. П. Ромодановский, Т. В. Еременкова, М. А. Драницына и др., *Ведомости НЦЭСМП*, № 4, 5 – 10 (2015).
12. Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, А. П. Соловьева и др., *Ведомости НЦЭСМП*, **8**(1), 6 – 10 (2018).
13. Reyataz: EPAR — Scientific Discussion. (on-line) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/reyataz-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/reyataz-epar-scientific-discussion_en.pdf)
14. CHMP assessment report Atazanavir Krka EMA/119506/2019 (on-line) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atazanavir-krka-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atazanavir-krka-epar-public-assessment-report_en.pdf)
15. Assessment report Atazanavir Mylan EMA/503216/2016 (on-line) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atazanavir-mylan-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/atazanavir-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf)
16. Public Assessment Report Atazanavir Amneal Pharma Europe Limited PL 42357/0257-0259 (on-line) <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con996490.pdf>
17. Public Assessment Report Atazanavir Zentiva Winthrop Pharmaceuticals UK Limited UK/H/5772/001-003/DC (on-line) <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con852423.pdf>
18. Public Assessment Report Atazanavir Teva SE/H/1398/01-03/DC (on-line) [https://docetp.mpa.se/LMF/Atazanavir%20Teva%20capsule,%20hard%20ENG%20PAR\\_09001be680c755f5.pdf](https://docetp.mpa.se/LMF/Atazanavir%20Teva%20capsule,%20hard%20ENG%20PAR_09001be680c755f5.pdf)
19. Public Assessment Report Atazanavir Sandoz NL/H/4118/001-003/DC (on-line) [https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/NL\\_H\\_4118\\_003\\_PARSummary.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/NL_H_4118_003_PARSummary.pdf)
20. Product Monograph Teva – Atazanavir (on-line) [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00043701.pdf](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043701.pdf)
21. Public Assessment Report Atazam Interdos Pharma B. V. DE/H/5341/001-003/DC (on-line) [https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE\\_H\\_5341\\_001\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE_H_5341_001_PAR.pdf)
22. *Guidance on Atazanavir Sulfate*, Food and Drug Administration (on-line) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Atazanavir\\_Sulfate\\_cap\\_21567\\_RC3-05.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Atazanavir_Sulfate_cap_21567_RC3-05.pdf)
23. Reyataz. Summary of Product Characteristics (last updated 23/01/2019), European Medicines Agency(on-line) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reyataz-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reyataz-epar-product-information_en.pdf)

- [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reyataz-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reyataz-epar-product-information_en.pdf)
24. S. Weller, M. R. Blum, M. Doucette, et al., *Clin Pharmacol Ther.*, **54**(6), 595 – 605 (1993).
  25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валтрек<sup>®</sup>, Государственный реестр лекарственных средств.
  26. M. B. Bolger, V. Lukacova, and W. S. Woltosz, *The AAPS Journal*, **11**(2), 353 – 363 (2009).
  27. Public Assessment Report Valaciclovir Nucleus AT/H/182/01-03/DC (on-line) [https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/IT\\_H\\_0342\\_003\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/IT_H_0342_003_PAR.pdf)
  28. Public Assessment Report Valaciclovir Apothecon B. V. NL/H/1145/001-003/DC (on-line) [http://mri.cts-mrp.eu/download/NL\\_H\\_1145\\_002\\_PAR.pdf](http://mri.cts-mrp.eu/download/NL_H_1145_002_PAR.pdf)
  29. Public Assessment Report Valaciclovir Aurobindo Pharma (Malta) Limited UK/H/1664/001-2/DC & UK/H/2940-1/001-2/DC (on-line) <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con093899.pdf>
  30. UKPAR Valaciclovir Caduceus Pharma Limited PL 24668/0093-0101 <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con059801.pdf>
  31. E. Hernandez, I. Alvarado, S. Castillo, et al., *J. Bioequiv., Bioavailab.*, **4**(3), 035 – 039 (2012)
  32. Product Monograph Sandoz Valacyclovir (on-line) [https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Valacyclovir\\_TAB\\_Monograph.pdf](https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Valacyclovir_TAB_Monograph.pdf)
  33. R. Neves, S. Almeida, A. Filipe, et al., *Arzneimittelforschung.*, **60**(5), 273 – 281 (2010).
  34. Guidance on Valacyclovir Hydrochloride, Food and Drug Administration (on-line) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Valacyclovir\\_HCl\\_tab\\_20487\\_RC-6-06.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Valacyclovir_HCl_tab_20487_RC-6-06.pdf)
  35. B. Davit, A. C. Braddy, D. P. Conner, et al., *The AAPS Journal*, **15**(4), 974 – 990 (2013).

Поступила 25.10.19

## PLANNING AND EVALUATION OF STUDIES OF BIOEQUIVALENCE OF DRUGS WITH NONLINEAR PHARMACOKINETICS

N. E. Uvarova<sup>1\*</sup>, N. N. Eremenko<sup>1,2</sup>, G. V. Ramenskaya<sup>1,2</sup>, and D. V. Goryachev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991 Russia

\* e-mail: [uvarova@expmed.ru](mailto:uvarova@expmed.ru)

A bioequivalence study is one of the key stages of investigation required for the registration of oral generic drugs. Planning of this type of study is determined by many factors, including the linear pharmacokinetics of the active substance. In registering several drug strengths, the choice of drug dose for bioequivalence (BE) study will depend on this property. Regulatory requirements for the planning of BE studies of drugs with non-linear pharmacokinetics on the example of atazanavir and valaciclovir are considered. An analysis of the protocols and reports of BE studies received by the SCEEMP according to the State Drug Registry and the open published data on BE revealed differences in both the drug dosages tested and the number of tests performed. All characteristics of the given active substance, available literature data, international experience, and current regulatory requirements should be taken into account in planning and evaluating studies of BE drugs with non-linear pharmacokinetics.

**Keywords:** bioequivalence study; non-linear pharmacokinetics; atazanavir; valaciclovir.