

© Коллектив авторов, 2020
УДК 615.03:615.72
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15058>
ISSN – 2073-8137

ПЛАНИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ

Д. П. Ромодановский¹, Д. В. Горячев¹, А. Л. Хохлов², А. Е. Мирошников²

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения,
Москва, Российская Федерация

² Ярославский государственный медицинский университет, Российская Федерация

PLANNING AND EVALUATION OF BIOEQUIVALENCE STUDY OF HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS

Romodanovsky D. P.¹, Goryachev D. V.¹, Khokhlov A. L.², Miroshnikov A. E.²

¹ Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

² Yaroslavl State Medical University, Russian Federation

Представлены результаты ретроспективного анализа с целью определения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности и унификации подходов к планированию и оценке исследований биоэквивалентности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Показано, что препараты аторвастатина, симвастатина и ловастатина во многих исследованиях демонстрировали высокую внутрииндивидуальную вариабельность и по исходному соединению, и по активному метаболиту. Выполненный анализ позволил сформулировать рекомендации в отношении планирования дизайна и оценки исследований аторвастатина, симвастатина, розувастатина и ловастатина. При выборе дизайна исследований аторвастатина, симвастатина и ловастатина необходимо учитывать их высокую внутрииндивидуальную вариабельность и планировать исследования либо со стандартным дизайном и большой выборкой субъектов, либо исследования с репликативным дизайном, что позволит уменьшить требования к количеству субъектов. Для розувастатина высокая внутрииндивидуальная вариабельность была показана лишь в ограниченных исследованиях, поэтому применительно к препаратам розувастатина достаточно следовать стандартным условиям проведения исследований биоэквивалентности.

Ключевые слова: биоэквивалентность, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, аторвастатин, симвастатин, розувастатин, ловастатин, высокая вариабельность, дизайн исследований

The results of a retrospective analysis are presented to determine the coefficients of intraindividual variability and the unification of approaches to the planning and evaluation of bioequivalence studies of HMG-CoA reductase inhibitors. Atorvastatin, simvastatin and lovastatin have demonstrated high intraindividual variability both in the parent compound and in the active metabolite in many studies. The analysis made it possible to formulate recommendations for planning and evaluating atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin and lovastatin studies. When choosing the design of studies of atorvastatin, simvastatin and lovastatin, it is necessary to take into account their high intra-individual variability and plan studies either with a standard design and a large sample size of subjects, or research with a replicative design, which will reduce the requirements for the number of subjects. For rosuvastatin, high intraindividual variability was shown only in limited number of studies; therefore, with respect to rosuvastatin preparations, it is sufficient to follow the standard conditions for conducting bioequivalence studies.

Keywords: bioequivalence, HMG-CoA reductase inhibitors, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, lovastatin, high intraindividual variability, study design

Для цитирования: Ромодановский Д. П., Горячев Д. В., Хохлов А. Л., Мирошников А. Е. ПЛАНИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):247-251. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15058>

For citation: Romodanovsky D. P., Goryachev D. V., Khokhlov A. L., Miroshnikov A. E. PLANNING AND EVALUATION OF BIOEQUIVALENCE STUDY OF HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):247-251. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15058> (In Russ.)

ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редукаста
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
AUC – площадь под кривой «концентрация – время»
C_{max} – максимальная концентрация

CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности
CV_{pooled} – «пулированное» значение коэффициента вариабельности
MSE – среднеквадратичная ошибка

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности и являются основной причиной заболеваемости во всем мире. Высокий уровень холестерина в крови связан с сердечно-сосудистыми событиями и является важным фактором риска. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы являются стандартом гиполипидемической терапии и препаратами первого выбора для лечения ССЗ.

Как правило, в клинической практике применяются воспроизведенные препараты, доля которых в России растет с каждым годом. Для доказательства эффективности и безопасности при регистрации воспроизведенных препаратов проводят исследования биоэквивалентности.

По данным одного из ведущих мировых регуляторов обращения лекарственных средств – Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), в общей структуре регистрируемых воспроизведенных препаратов в 11 % случаев встречаются высоковариабельные препараты. Наиболее часто они встречались в группе ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) [1].

С регуляторной точки зрения высоковариабельные препараты характеризуются высокой вариабельностью таких фармакокинетических параметров, как максимальная концентрация в крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC). Применительно к исследованиям биоэквивалентности это препараты, у которых коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}), по крайней мере одного из двух основных параметров биоэквивалентности (C_{max} и AUC), превышает 30 %. Для высоковариабельных препаратов при подтверждении биоэквивалентности требуется, как правило, большое количество субъектов исследования. В противном случае результаты исследования таких препаратов часто демонстрируют неэквивалентность референтному препарату из-за недостаточной выборки в исследовании [2].

Цель исследования – провести ретроспективный анализ определения биоэквивалентности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в России для выявления коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности и подготовить на основании проведенного анализа рекомендации к планированию и оценке исследований биоэквивалентности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Материал и методы. В анализ было включено исследование аторвастатина, симвастатина, розувастатина и ловастатина. Прочие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы не вошли в ретроспективный анализ, поскольку среди препаратов флувастатина, питавастатина и правастатина в России зарегистрировано только по 1 препарату, а препараты церивастатина в России не зарегистрированы. Были проанализированы результаты 34 исследований биоэквивалентности аторвастатина, 19 исследований биоэквивалентности симвастатина, 18 исследований биоэквивалентности розувастатина и 3 исследований биоэквивалентности ловастатина, поступавших в Научный центр экспертизы средств медицинского применения с целью регистрации за период 2004–2017 гг. Все исследования были с простым перекрестным дизайном в двух периодах, с двумя режимами терапии в двух последовательностях (так называемые 2x2x2 исследования) при однократном приеме исследуемого препарата и препарата сравнения, выполненные с участием не менее чем 12 субъектов.

В общей совокупности в исследование были включены 2093 здоровых добровольца. Таким образом, были проанализированы 8372 набора данных (по 4186 для параметра C_{max} и для параметра AUC_{0-t}). AUC_{0-t} рассчитывали методом трапеций. 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 были рассчитаны значения CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} . Было рассчитано взвешенное среднее значений CV_{intra} исследований («пулировано») по каждому наименованию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, вошедших в анализ. Расчеты фармакокинетических параметров CV_{intra} были проведены с использованием программ SSPS Statistics v. 25. и Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Аторвастатин

Ретроспективный анализ 34 исследований биоэквивалентности показал, что количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров фармакокинетики, варьировало от 18 до 77 добровольцев.

Преимущественно во всех исследованиях в крови определяли исходное вещество – аторвастатин, однако в 8 исследованиях из 34 определяли дополнительно метаболит 2-ОН-аторвастатин.

На основе анализа значений концентраций аторвастатина и его метаболита были рассчитаны фармакокинетические параметры C_{max} и AUC_{0-t} и их внутрииндивидуальная вариабельность путем вычисления остаточной вариации (среднеквадратичной ошибки – MSE) в ходе дисперсионного анализа ANOVA [2, 3].

Результаты анализа представлены в таблице 1 и демонстрируют, что в 12 исследованиях из 34 была обнаружена высокая вариабельность хотя бы одного из фармакокинетических параметров аторвастатина. В 4 исследованиях из 8, в которых определялись концентрации метаболита аторвастатина, также выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность. Стоит отметить, что из 12 исследований, продемонстрировавших высокую вариабельность аторвастатина, в 7 были изучены препараты из стран Европейского союза и стран с высокоуровневой регуляторной системой обращения лекарственных препаратов. Причем в этих 7 исследованиях в статистический анализ было включено 357 субъектов. В то время как в остальных 22 исследованиях в анализ было включено 649 субъектов. То есть усреднённое значение количества субъектов в 7 исследованиях составило 51, в остальных 22 исследованиях – 29. Выявленная диспропорция указывает на различные подходы к проведению исследований аторвастатина в разных странах. Можно сделать предположение, что в странах с высокоуровневой регуляторной системой обращения лекарственных препаратов аторвастатин считают высоковариабельным препаратом. В руководстве FDA для исследований биоэквивалентности аторвастатина также указано на его высокую вариабельность [4]. Наш анализ в целом подтверждает, что препараты аторвастатина могут быть отнесены к высоковариабельным лекарственным препаратам.

Полученные значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности аторвастатина и метаболита были «пулированы».

Таблица 1
Коэффициенты внутрииндивидуальной
вариабельности аторвастатина и 2-ОН-аторвастатина

№	Аторвастатин		2-ОН-аторвастатин	
	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %
1	45,50	43,63	45,34	46,22
2	4,32	4,74	НД	НД
3	7,63	7,42	НД	НД
4	29,30	30,86	26,54	29,74
5	13,22	44,84	13,87	33,21
6	9,26	6,84	НД	НД
7	5,06	5,80	НД	НД
8	15,56	41,87	15,74	35,54
9	12,69	31,73	11,85	28,64
10	5,84	4,42	НД	НД
11	11,96	33,77	НД	НД
12	13,72	10,78	НД	НД
13	6,59	10,33	НД	НД
14	1,55	1,56	НД	НД
15	24,78	35,32	НД	НД
16	16,92	10,53	НД	НД
17	7,89	16,52	НД	НД
18	16,52	27,97	13,06	27,23
19	11,52	9,01	НД	НД
20	12,32	12,95	НД	НД
21	15,94	17,05	НД	НД
22	30,23	18,37	НД	НД
23	15,59	19,10	НД	НД
24	12,12	11,39	НД	НД
25	19,50	20,89	НД	НД
26	7,55	11,99	НД	НД
27	14,59	17,61	НД	НД
28	30,81	36,24	36,15	29,08
29	19,37	33,00	НД	НД
30	19,31	46,33	НД	НД
31	6,22	3,25	НД	НД
32	12,23	7,91	НД	НД
33	21,32	34,90	НД	НД
34	14,02	10,17	12,00	12,02

Примечание: НД – нет данных; жирным шрифтом выделены значения, превышающие 30 %.

«Пулированное» значение коэффициента вариабельности – это взвешенное среднее значений нескольких исследований, при этом наибольший вес имеют исследования с большим числом участников (при расчете также играет роль число последовательностей). Для последующих расчетов размера выборки в исследования рекомендуется использовать верхнюю границу доверительного интервала усредненного значения коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности [5].

Результаты «пулирования» данных всех исследований показали, что значения CV_{pooled} C_{max} и AUC_{0-t} исходного соединения не превышают 30 % (0,27; верхняя граница доверительного интервала 0,28, и 0,18; верхняя граница доверительного интервала 0,19 соответственно), для метаболита CV_{pooled} C_{max} составил 0,31 с верхней границей доверительного интервала 0,32; CV_{pooled} AUC_{0-t} – 0,24 с верхней границей доверительного интервала 0,24.

С учетом того, что множественные исследования вызвали вопросы из-за низкой численности субъектов, а также рекомендаций FDA о возможности высокой вариабельности аторвастатина, мы провели дополнительный анализ данных 12 исследований, в которых была выявлена высокая вариабельность исходного соединения. Показано, что CV_{pooled} C_{max} составил 0,36 с верхней границей доверительного интервала 0,37; CV_{pooled} AUC_{0-t} – 0,23 с верхней границей доверительного интервала 0,23.

Таким образом, для расчета размера выборки в дальнейшие исследования считаем необходимым руководствоваться данными о CV_{intra} C_{max} для аторвастатина 36–37 % и CV_{intra} C_{max} для метаболита 31–32 %.

Симвастатин

Проведен ретроспективный анализ 19 исследований биоэквивалентности симвастатина. Количество субъектов, включённых в статистический анализ параметров фармакокинетики, варьировало от 12 до 63 добровольцев. По 18 и 24 субъекта включалось в основном в исследования отечественных препаратов и препаратов из Индии. Более 30 субъектов включались в исследования препаратов из стран ЕС, Турции и Кореи.

В большинстве исследований в крови определяли метаболит симвастатина β-гидроксикислоту (16 из 19 исследований). Исходное соединение определяли в 13 исследованиях. В результате ретроспективного анализа значений концентраций симвастатина и его метаболита были рассчитаны фармакокинетические параметры C_{max} и AUC_{0-t}, и их внутрииндивидуальная вариабельность (табл. 2).

Таблица 2
Коэффициенты внутрииндивидуальной
вариабельности симвастатина и β-гидроксикислоты
симвастатина

№	Симвастатин		β-гидроксикислота симвастатина	
	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %	CV _{intra} AUC _{0-t} , %	CV _{intra} C _{max} , %
1	30,24	15,62	НД	НД
2	22,05	24,72	13,77	15,80
3	НД	НД	7,78	11,40
4	НД	НД	9,61	15,51
5	НД	НД	11,80	12,99
6	39,40	45,01	22,37	32,66
7	21,60	26,20	24,87	32,02
8	13,76	10,13	12,34	13,51
9	24,86	12,49	15,83	15,02
10	36,19	29,04	26,06	28,39
11	23,79	32,32	20,17	24,18
12	НД	НД	16,38	13,34
13	НД	НД	17,82	14,69
14	17,48	23,94	НД	НД
15	НД	НД	20,11	18,43
16	7,81	6,29	3,86	4,73
17	31,39	34,16	23,75	31,22
18	17,91	35,21	24,99	30,95
19	35,77	39,64	НД	НД

Примечание: см. таблицу 1.

Выявлено, что в 7 исследованиях (54 %) из 13, в которых определялось исходное вещество, была обнаружена высокая внутрииндивидуальная вари-

абельность хотя бы одного из фармакокинетических параметров симвастатина. В 3 исследованиях (19 %) из 16, в которых определялись концентрации метаболита симвастатина, также выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность. Таким образом, можно сделать предположение о том, что исходное вещество симвастатин обладает более высокой вариабельностью фармакокинетики. Это, по-видимому, связано с пресистемным метаболизмом (эффект «первичного прохождения» через печень) симвастатина [1].

Стоит отметить, что из 7 исследований с определением симвастатина и 3 исследований с определением метаболита, продемонстрировавших высокую вариабельность, ни в одном не изучался препарат, произведённый в России. Также в исследованиях препаратов, произведенных в России, определяли в основном только метаболит симвастатина (в 6 из 7 исследований), что не согласуется с рекомендациями ведущих регуляторов, которые требуют определения исходного соединения.

В 8 исследованиях (с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью симвастатина и его метаболита) в статистический анализ было включено 287 субъектов. В то время как в остальных 11 исследованиях (из которых 7 исследований препаратов, произведенных в России) в анализ было включено 229 субъектов. Следовательно, усреднённое значение количества субъектов в 8 исследованиях составило 36, в остальных исследованиях – 21. Выявленная диспропорция подтверждает наши предположения о наличии различных подходов к проведению исследований биоэквивалентности в разных странах, в частности исследований препаратов симвастатина. В ряде стран препараты симвастатина считают высоковариабельными и включают большее количество субъектов. Согласно нашему анализу препараты симвастатина могут быть отнесены к высоковариабельным лекарственным препаратам.

По аналогии с аторвастатином мы «пулировали» значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности симвастатина и метаболита симвастатина. Результаты «пулирования» данных всех исследований показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ и AUC_{0-t} исходного соединения близки к 30 % (0,28; верхняя граница доверительного интервала 0,29, и 0,28; верхняя граница доверительного интервала 0,29 соответственно), для метаболита CV_{pooled} не рассчитывали ввиду меньшей вариабельности фармакокинетики в сравнении с исходным соединением.

Таким образом, для расчета размера выборки в дальнейшие исследования считаем необходимым руководствоваться данными о $CV_{intra} C_{max}$ и AUC_{0-t} около 30 %. Однако всегда имеется риск не доказать биоэквивалентность из-за недостаточного количества субъектов исследования.

Розувастатин

Ретроспективный анализ результатов 18 исследований биоэквивалентности препаратов розувастатина показал, что был использован стандартный дизайн – рандомизированное, двухэтапное перекрестное в двух последовательностях исследование с приемом однократной дозы. Количество субъектов в исследованиях варьировало от 18 и до 40, однако в большинстве случаев или было равно 24, или превышало данное значение.

По результатам ретроспективного анализа было выявлено, что CV_{intra} фармакокинетических показателей AUC_{0-t} и/или C_{max} превышает 30 % в 4 исследованиях из 18 (табл. 3). То есть частота выявления

высокой вариабельности CV_{intra} показателей AUC_{0-t} и/или C_{max} составила 26 %. Однако по данным анализа не было обнаружено косвенных признаков высокой вариабельности розувастатина, как в случаях с аторвастатином и симвастатином. К таким признакам можно отнести, например, большое число субъектов в исследованиях препаратов из стран с высокоразвитой регуляторной системой обращения лекарственных средств.

Таблица 3

Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности розувастатина

№	$CV_{intra} C_{max}$, %	$CV_{intra} AUC_{0-t}$, %
1	18,85	14,44
2	12,53	10,21
3	14,69	14,41
4	21,57	26,31
5	3,43	11,48
6	19,69	26,16
7	42,86	20,81
8	3,16	7,65
9	18,82	12,00
10	31,57	23,33
11	27,72	26,92
12	34,43	34,20
13	23,33	14,88
14	28,67	27,34
15	51,23	46,91
16	22,87	27,71
17	29,60	19,14
18	28,67	23,99

Примечание: см. таблицу 1.

Результаты «пулирования» данных всех исследований розувастатина показали, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ близки к 30 % (0,28; верхняя граница доверительного интервала 0,29). Таким образом, для расчета размера выборки в дальнейшие исследования розувастатина следует руководствоваться данными о $CV_{intra} C_{max}$ около 30 %.

Ловастатин

В силу того что препараты ловастатина не пользуются широкой известностью, а также их эффективность и безопасность уступают более современным статинам, на рынке в России зарегистрированы всего 6 препаратов. Референтным препаратом указан неоригинальный препарат Медостатин®. Согласно архиву ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России доступны 3 исследования биоэквивалентности ловастатина.

Ретроспективный анализ результатов исследований показал, что исследования были выполнены в стандартном простом перекрестном дизайне. Количество субъектов, включённых в ретроспективный анализ параметров фармакокинетики, составило 76. Анализ продемонстрировал, что в 2 исследованиях показана высокая внутрииндивидуальная вариабельность по крайней мере одного из фармакокинетических параметров. Анализ метаболита выявил высокую внутрииндивидуальную вариабельность C_{max} и AUC_{0-t} в 1 исследовании.

Несмотря на небольшое количество исследований ловастатина, полученные данные позволяют предположить, что ловастатин, как и аторвастатин и симвастатин, может быть отнесен к высоковариабельным препаратам. Более того, руководство FDA для иссле-

дований биоэквивалентности ловастатина также указывает на высокую вариабельность ловастатина [6].

«Пулирование» коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности исходного соединения показало, что значения $CV_{pooled} C_{max}$ превышают 30 % (0,38; верхняя граница доверительного интервала 0,77), аналогичные значения для метаболита были ниже (0,27; верхняя граница доверительного интервала 0,61).

Таким образом, для расчета размера выборки в исследовании ловастатина следует руководствоваться данными о $CV_{intra} C_{max}$ более 30 % (например, как показал наш анализ – 38 %).

Заключение. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы во многих исследованиях демонстрируют высокую вариабельность параметров фармакокинетики C_{max} и AUC_{0-t} , поэтому в их отношении следует применять особые подходы к планированию и оценке исследований биоэквивалентности.

В исследовании со стандартным дизайном необходимо, чтобы 90 % доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препаратов были в диапазоне 80,00–125,00 %. Масштабирование границ признания биоэквивалентности в таком случае не применимо. Размер выборки должен определяться в соответствии с предполагаемой точечной оценкой в диапазоне 0,95–1,05,

ошибкой I рода – 5 %, ошибкой II рода – 20 %, т.е. более 38 субъектов при коэффициенте вариабельности 30 %.

Возможно использовать четырех- или трехпериодный репликативный (повторный) дизайн исследования с расширением границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max} , согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [7]. Размер выборки в соответствии с предполагаемой точечной оценкой в диапазоне 0,95–1,05, ошибкой I рода – 5 %, ошибкой II рода – 20 %, при коэффициенте внутрииндивидуальной вариабельности 30 % составит 18 субъектов.

Для воспроизведенных препаратов аторвастатина, симвастатина и ловастатина более подходящим можно считать репликативный дизайн исследуемой биоэквивалентности с масштабированием границ, для розувастатина можно следовать стандартным условиям проведения исследований биоэквивалентности.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Davit B. M., Conner D. P., Fabian-Fritsch B., Haidar S. H., Jiang X. [et al.]. Highly Variable Drugs: Observations from Bioequivalence Data Submitted to the FDA for New Generic Drug Applications. *AAPS J.* 2008;10(1):14856. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9015-x>
2. Ромодановский Д. П., Драницына М. А., Горячев Д. В., Ниязов Р. Р., Гавришина Е. В. Планирование дизайна и оценка результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов на примере розувастатина. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015;78(6):19-25. [Romodanovsky D. P., Dranitsyna M. A., Goryachev D. V., Niyazov R. R., Gavrishina E. V. Design planning and evaluation of the results of bioequivalence studies of highly variable drugs using rosuvastatin as an example. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* – *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015;78(6):19-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2015-78-6-19-25>
3. Ромодановский Д. П., Горячев Д. В., Соловьева А. П., Еременко Н. Н. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2018;8(2):92-98. [Romodanovsky D. P., Goryachev D. V., Solovieva A. P., Eremenko N. N. Principles of Statistical Evaluation of Bioequivalence Studies in the Context of Current Regulatory Requirements and Legal Acts. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya.* – *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2018;8(2):92-98. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98>
4. Draft Guidance on Atorvastatin Calcium. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Atorvastatin_tabs_20702_RC5-08.pdf. Accessed March 05, 2020.
5. Хохлов А. Л. Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов: монография. Москва – Ярославль – Прага: Фотолайф, 2017. [Khokhlov A. L. Theoretical and practical basis for carrying out studies of reproduced drugs: monograph. Moscow – Yaroslavl – Prague: PhotoLife, 2017. (In Russ.)].
6. Draft Guidance on Lovastatin. Product-Specific Guidances for Generic Drug Development FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021316.pdf. Accessed March 05, 2020.
7. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85. Ссылка активна на 05.03.2020. [Resheniye Soveta Yevrazyskoy ekonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. № 85 «Ob utverzhenii Pravil provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Yevrazyskogo ekonomicheskogo soyuza». Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85. Accessed March 05, 2020. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Ромодановский Дмитрий Павлович, кандидат медицинских наук, главный эксперт по эффективности и безопасности лекарственных средств; тел.: 84952346104; e-mail: Romodanovsky@expmed.ru

Горячев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, директор; тел.: 84952346104; e-mail: Gorachev@expmed.ru

Хохлов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии; тел.: 89106631155; e-mail: al460935@yandex.ru

Мирошников Алексей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 89206508886; e-mail: miraleff@mail.ru