

# РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ОЦІНКИ ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**В.Є.Доброва**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* клінічне випробування; біоеквівалентність; коефіцієнт; оцінка; переносимість

*Запропонована методика оцінки переносимості при дослідженні біоеквівалентності лікарських засобів, при розробці якої обґрунтована узагальнена структурна схема проведення дослідження згідно з вимогами ICH GCP і алгоритм статистичного планування та проведення оцінки переносимості/безпеки. Показані особливості та можливості реалізації цього алгоритму. Для змішаної моделі визначення показників при дослідженні БЕ розроблена методика оцінки переносимості та обґрунтована кількісна шкала оцінки еквівалентності переносимостей. Запропонована схема формування об'єднаних масивів даних для кожного з показників при перехресній моделі дослідження БЕ та методика статистичного порівняння безпеки однократного прийому генерика та референтного лікарського засобу.*

Використання генеричних лікарських засобів (генериків) у повсякденній лікувальній практиці є буденною та економічно виправданою справою. Тим не менше, для споживача, а як наслідок і для фармацевтичного виробника важливим є забезпечення ідентичності генериків їх оригінальним «прототипам» та доказове підтвердження цього факту. У відповідності до настанови «Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» для генериків залежно від особливостей лікарської форми та діючих речовин необхідно проводити ряд досліджень з метою доказу еквівалентної ефективності та безпеки [2-9, 12-14].

При розробці та впровадженні генерика вивчається його еквівалентність референтному інноваційному препарату (далі референтний ЛЗ), для чого, якщо можливо, вивчають біоеквівалентність (БЕ) [4, 6, 7] шляхом проведення клінічних випробувань (КВ). Необхідно акцентувати увагу на тому, що при оцінці БЕ так само як і на I фазі КВ до досліджень залучаються здо-

рові добровольці, тому вони мають свою специфіку і методологію планування, організації та проведення. Враховуючи це, у співавторстві зі Старченко М.Г. автором була запропонована модель розробки та дослідження генериків [2, 4]. Відповідно до цієї моделі одним із варіантів оцінки БЕ генеричного та оригінального лікарських засобів (ЛЗ) є дослідження фармацевтичної еквівалентності – порівняльне вивчення кінетики вивільнення діючої речовини та визначення подібності профілів розчинення. Крім цього передбачений аналіз ідентичності показників переносимості/безпеки цих ЛЗ.

Мета роботи полягала в обґрунтуванні та розробці методики оцінки переносимості лікарських засобів при дослідженні їх біоеквівалентності.

## Матеріали та методи

Дослідження БЕ є порівняльним вивченням біодоступності для встановлення еквівалентності генеричного та оригінального препаратів. Важливу функцію в отриманні якіс-

них достовірних даних дослідження БЕ згідно з вимогами ICH GCP відіграє планування клінічного, біоаналітичного та статистичного етапів клінічного випробування.

Для науково обґрунтованого забезпечення процесів планування, організації дослідження БЕ та обробки результатів було розроблено узагальнену структурну схему, яка показана на рис. 1. За допомогою цієї схеми виділені основні етапи дослідження та визначені місця їх проведення.

Обробка даних, отриманих у результаті такого КВ, буде складатися з двох частин: перша – це визначення еквівалентності фармакокінетики двох ЛЗ за допомогою біостатистичних розрахунків та оцінок, друга – статистичний аналіз еквівалентності переносимості тестового та референтного ЛЗ при їх однократному прийомі.

Слід відмітити, що статистичне визначення еквівалентності фармакокінетики тестового та референтного ЛЗ має достатньо обґрунтовану науково-методичну базу [6, 7, 11]. При цьому методичному забезпеченню біостатистичного аналізу еквівалентності переносимості тесто-



Рис. 1. Узагальнена структурна схема проведення дослідження БЕ згідно з вимогами ICH GCP

вого та референтного ЛЗ при їх однократному прийомі майже не приділялася увага. З огляду на це було вирішено розробити науково-обґрунтований алгоритм планування та проведення оцінки переносимості/безпеки при дослідженні БЕ, блок-схема якого показана на рис. 2. В процесі реалізації цього алгоритму на першому етапі визначаються показники, які будуть вимірюватися, та обґрунтовуються методи та інструментарій дослідження. Крім того, оцінюється можливість і доцільність проведення такого КВ за схемою перехресного дизайну.

Найчастіше дослідження БЕ проводяться за дизайном перехресного випробування з двома періодами та двома послі-

довностями, але можливі й інші обґрунтовані дизайни, наприклад, паралельне дослідження для речовин з дуже тривалим періодом напіввиведення та повторні дослідження для речовин з дуже варіабельним розподілом [6, 11].

При виборі паралельного або повторного дизайну дослідження БЕ за основу статистичної моделі оцінки переносимості двох ЛЗ на першому та другому етапах вибирається модель порівняльної оцінки лікувального впливу двох факторів – референтного ЛЗ і тестового, теоретичні рівняння для якої надані у попередніх публікаціях.

При плануванні дослідження БЕ за перехресним дизайном важливо визначити можливість

вимірювання усіх показників, що характеризують стан добровольця на початку та в кінці кожного з етапів дослідження.

У випадку, коли це здійснити важко в силу тих чи інших обставин (наприклад, безпека добровольців, клінічні та лабораторні можливості МПД, фінансові аспекти та особливості забезпечення КВ тощо), частина показників визначається на початку та при завершенні дослідження БЕ, а частина – на початку та в кінці кожного з етапів. Для такої змішаної моделі визначення показників при дослідженні БЕ була розроблена методика оцінки переносимості, яка включає дві складові: розрахунок «сукупної» переносимості однократного прийому двох ЛЗ та порівняльну оцінку переносимості однократного прийому двох ЛЗ на I та II етапах (рис. 2). При здійсненні цих оцінок використовується запропонована нами методика і розраховуються коефіцієнт сукупної переносимості ( $K_{СП}$ ) та коефіцієнт порівняльної переносимості ( $K_{ПП}$ ) [1, 10]. Відповідно до цього пропонуємо визначити загальну оцінку еквівалентності переносимості/безпеки при прийомі тестового генерика та референтного ЛЗ за такою формулою:

$$K_{БЕ} = K_{СП} + K_{ПП} \quad (1)$$

Кількісна оцінка «сукупної» переносимості однократного прийому двох ЛЗ та порівняльна оцінка переносимості на I та II етапах проводиться за шкалою, наданою у табл. 1, тому показники  $K_{СП}$  та  $K_{ПП}$  можуть набувати значення від «0» – незадовільна переносимість до «5» – відмінна переносимість [1, 10].

Для розробки шкали оцінки еквівалентності переносимості/безпеки проаналізовано результати статистичної оцінки дослідження БЕ 10 генеричних ЛЗ, яка виконувалась автором за останні три роки. За резуль-

Таблиця 1

#### Кількісна шкала оцінки переносимості лікарського засобу [10]

Коефіцієнт переносимості ( $K_{пр}$ )	Переносимість
5 – 4 бали*	Відмінна
4 – 3 бали*	Добра
3 – 1 бал*	Задовільна
1 – 0 балів*	Незадовільна

\* Верхня межа – включно.



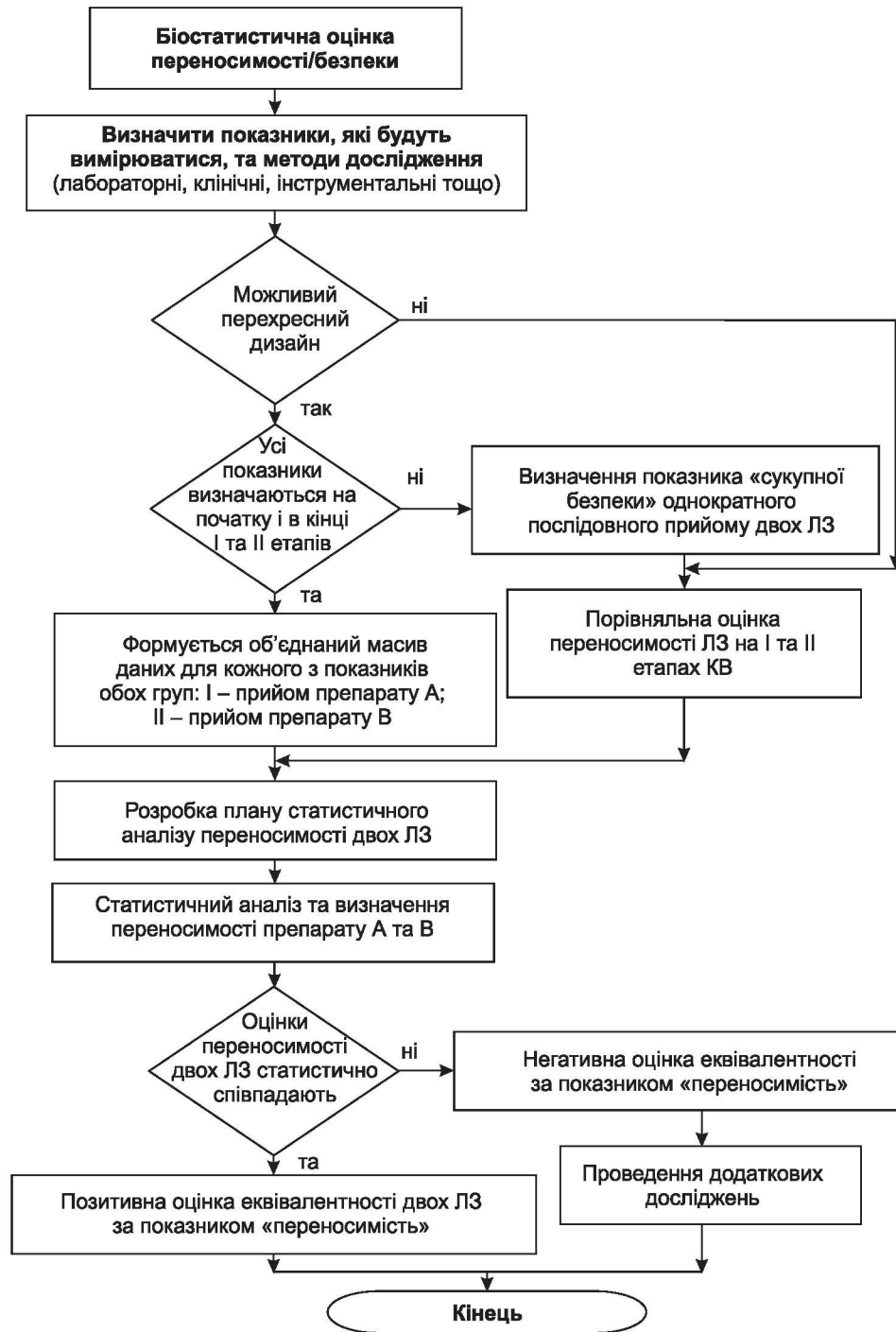


Рис. 2. Блок-схема алгоритму біостатистичної оцінки переносимості/безпеки при дослідженні БЕ

татами цього аналізу визначено, що середнє значення коефіцієнта  $K_{сп}$  дорівнює  $\mu_{сп}=3,38$ , а середньоквадратичне відхилення (СКВ) –  $\sigma_{сп}=0,81$ . Для коефіцієнта  $K_{пп}$ :  $\mu_{пп}=3,51$  та  $\sigma_{пп}=0,68$ . Вважатимемо, що ці коефіцієнти є випадковими величинами, розподіленими за нормальними законами, тому коефіцієнт оцінки еквівалентності переносимості двох препаратів так

Таблиця 2

**Розрахунок шкали оцінки еквівалентності переносимості в залежності від коефіцієнта кореляції між  $K_{сп}$  і  $K_{пп}$**

p \ r	$K_{БЕ}$			Переносимість (верхня межа)
	0	0,5	1	
0,025	4,82	4,36	3,97	незадовільна
0,25	6,18	6,02	5,88	задовільна
0,75	7,60	7,76	7,89	добра
0,975	8,96	9,42	9,81	відмінна

Таблиця 3

## Кількісна шкала оцінки еквівалентності переносимостей

Коефіцієнт переносимості ( $K_{BE}$ )	Переносимість
10 – 7,90 бала	Відмінна
7,89 – 5,89 бала	Добра
5,88 – 3,98 бала	Задовільна
3,97 – 0 балів	Незадовільна

само має нормальний розподіл з параметрами:

$$\mu_{BE} = \mu_{СП} + \mu_{ПШ} \quad (2)$$

$$\sigma_{BE} = \sqrt{\sigma_{СП}^2 + r(K_{СП}, K_{ПШ}) \cdot \sigma_{СП} \cdot \sigma_{ПШ} + \sigma_{ПШ}^2} \quad (3)$$

де  $r(K_{СП}, K_{ПШ})$  – коефіцієнт кореляції між коефіцієнтами  $K_{СП}$  і  $K_{ПШ}$ .

Відповідно до цього середнє значення коефіцієнта еквівалентності переносимості ( $K_{BE}$ )  $\mu_{BE} = 6,89$ , а СКВ залежатиме від

коефіцієнта кореляції між коефіцієнтами  $K_{СП}$  і  $K_{ПШ}$ , тому змінюватиметься в межах від 1,06 до 1,49. Пропонуємо пов'язати значення шкали оцінки коефіцієнта  $K_{BE}$  зі значеннями імовірності ( $p=0,025; 0,25; 0,75; 0,975$ ), які відповідають якісним оцінкам «незадовільно», «задовільно», «добре», «відмінно». Розрахунок цієї шкали в залежності від коефіцієнта кореляції між  $K_{СП}$  і  $K_{ПШ}$  показано у табл. 2.

Враховуючи те, що для оцінки коефіцієнтів сукупної та порівняльної переносимостей використовуються кількісні параметри, суб'єктивні якісні оцінки стану добровольців фахівцем і самооцінки свого стану ними самими, які тісно пов'язані між собою, можна вважати, що кореляція між коефіцієнтами  $K_{СП}$  і  $K_{ПШ}$  дорівнює 1. Таким чином, для дослідження БЕ за моделлю змішаного типу визначення показників пропонуємо наступну кількісну шкалу оцінки еквівалентності переносимостей (табл. 3).

Якщо існує можливість вимірювання усіх показників, що характеризують стан добровольця на початку та в кінці кожного з етапів дослідження БЕ, тоді оцінку переносимості тестового та референтного ЛЗ пропонуємо проводити таким чином: перш за все, необхідно сформулювати об'єднаний масив даних для кожного з показників для двох вибірок: I – прийом препарату А; II – прийом препарату В. При проведенні КВ за перекресною схемою на I етапі дослідження перша половина добровольців прийматиме препарат А, друга – препарат В. Після завершення I етапу проводиться «відмив» добровольців, коли припиняється прийом ЛЗ. Вважається, що при цьому відбувається повне виведення ЛЗ із організму та повернення всіх показників, які характеризують зміну стану пацієнта під впливом ЛЗ, до початкових значень. На другому етапі перша поло-

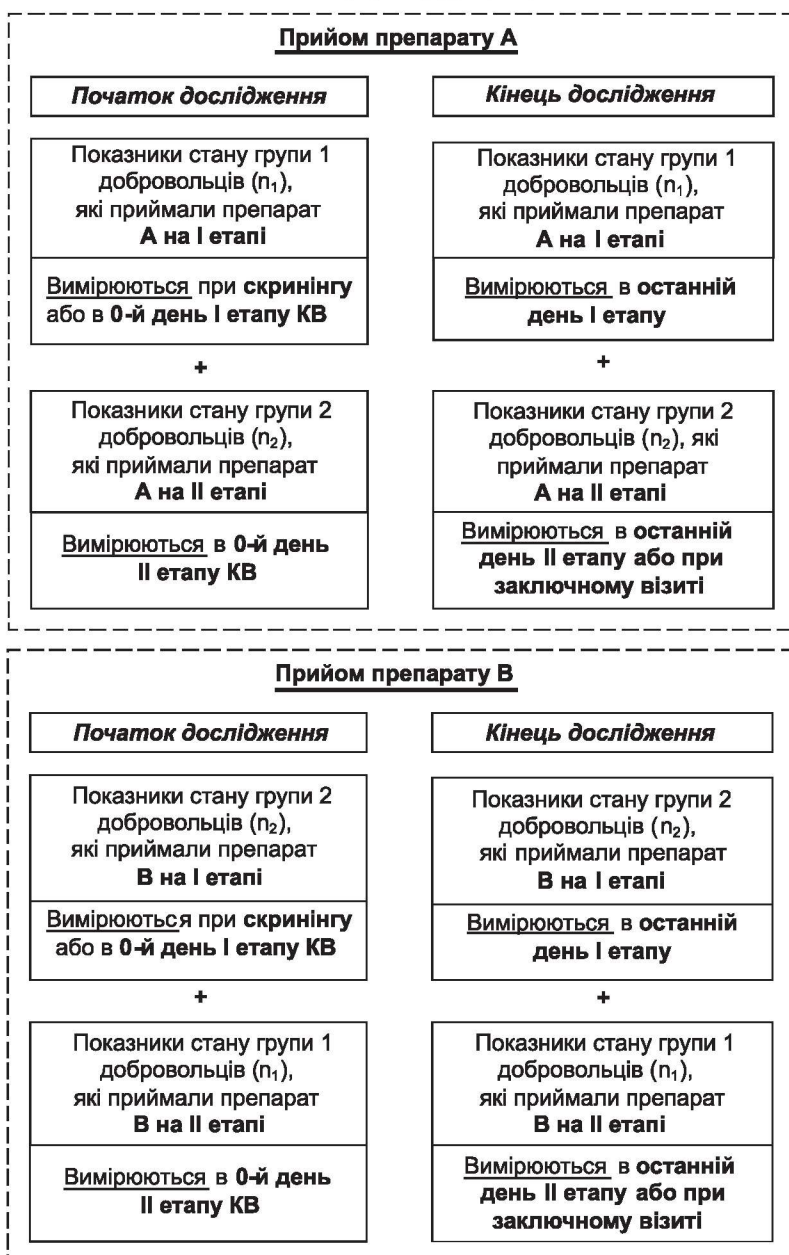


Рис. 3. Схема формування об'єднаних масивів даних для кожного з показників для групи прийому препарату А та прийому препарату В



вина добровольців приймати препарат В, друга – препарат А. Для формування об'єднаного масиву даних для кожного з показників для двох вибірок добровольців (I – прийом препарату А; II – прийом препарату В) була розроблена схема (рис. 3), в якій визначено точки початку та завершення дослідження для кожного з досліджуваних ЛЗ і для кожного з етапів, а також показано систему об'єднання показників.

Далі за сформованими вибірками показників проводиться визначення коефіцієнтів переносимості для кожної об'єднаної групи окремо: I група (прийом препарату А) –  $K_A$ ; II група (препарат В) –  $K_B$ . Для цього ви-

користуються розроблені раніше методики [1, 10].

Якщо у результаті оцінки переносимості в кожній групі за шкалою (табл. 1) відповідно з розрахованими коефіцієнтами переносимості  $K_A$  і  $K_B$  визначено «відмінну», «добру» або «задовільну» переносимості, тоді можна зробити висновки, що безпека однократного прийому генерика статистично еквівалентна безпеці однократного прийому референтного препарату.

#### ВИСНОВКИ

Запропонована методика оцінки переносимості при дослідженні БЕ ЛЗ, при розробці якої обґрунтована узагальнена структурна схема проведення дослідження згідно з вимогами ICH GCP і алгоритм стати-

стичного планування та проведення оцінки переносимості/безпеки. Показано особливості та можливості реалізації цього алгоритму. Для змішаної моделі визначення показників при дослідженні БЕ розроблена методика оцінки переносимості та обґрунтована кількісна шкала оцінки еквівалентності переносимостей. Запропонована схема формування об'єднаних масивів даних для кожного з показників при перехресній моделі дослідження БЕ та методика статистичного порівняння безпеки однократного прийому генерика та референтного ЛЗ. Клінічна апробація цих моделей була проведена при дослідженні БЕ ряду ЛЗ, які виробляються фармацевтичними компаніями України.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець І.А. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевтиці*. – 2010. – Вип. 6 (14). – С. 12-20.
2. Зупанець І.А., Старченко М.Г., Добрава В.Є. // *Запорожский мед. журн.* – 2011. – Т. 13, №4. – С. 23-27.
3. Зупанець І.А., Подпрусніков Ю.В. *Актуальные вопросы организации и проведения фармакокинетических исследований в Украине // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: Матер. III научно-практ. конф. с междунар. участием, г. Киев, 4-5 ноября 2010 г.* – К.: МОРИОН, 2010. – 88 с.
4. Зупанець І.А., Безугла Н.П., Старченко М.Г., Добрава В.Є. *Роль і місце досліджень з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів у доказовій медицині та фармацевтиці // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: Матер. III научно-практ. конф. с междунар. участием, г. Киев, 4-5 ноября 2010 г.* – К.: МОРИОН, 2010. – 88 с.
5. Зупанець І.А. *Наукове обґрунтування моделі організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців: Метод. рекомендації (59.11/256.11)*. – К., 2011. – 32 с.
6. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белюсова и др.* – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
7. *Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності: Настанова 42-7.1:2005 / Міністерство охорони здоров'я України.* – Офіц. вид. – К.: Вид-во ТОВ «Моріон», 2005. – 27 с.
8. *Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42-7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України.* – Офіц. вид. – К.: Вид-во ТОВ «Моріон», 2009. – 38 с.
9. *Наказ Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 р. «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [Електронний ресурс].* – Режим доступу до законодавчо-нормативного документа: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
10. Пат. №54725 Україна *Спосіб визначення переносимості лікарських засобів при проведенні першої фази клінічних досліджень та при дослідженні біоеквівалентності / В.Є.Добрава, І.А.Зупанець, А.С.Шаламай, М.Г.Старченко.* – Заявка № 201004542. – Заявл.: 19.04.2010. Опубл.: 25.11.2010. – 2010. – Бюл. №22. – С. 4.
11. Чубенко А.В. *Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Метод. рекомендації.* – К.: ИД «Авиценна», 2003. – 60 с.
12. Kevin J. Carroll, Florence Le Maulf // *Drug Information J.* – 2011. – Vol. 45. – P. 657-667.

13. *Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001.* – Режим доступу: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003519.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf)
14. *Sjugren N. // Drug Information J.* – 2011. – Vol. 45. – P. 759-765.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 706-30-71.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 14.05.2012 р.

### Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **фузафунгін** (Препарати, які застосовуються при захворюваннях горла. Антибіотики. Код АТС R02A B03)

Хворій К. (19 років) з діагнозом ларингофарингіт було призначено препарат, який містить фузафунгін (інгаляційно, 1 доза 4 рази на добу). Через 5 днів після початку прийому препарату, який містить фузафунгін, у хворої виникли нападopodobний кашель, задуха, запаморочення, відчуття нестачі повітря, слабкість. Після відміни препарату, який містить фузафунгін, зазначені явища минули без наслідків.

Інформація надійшла від регіонального відділення по АР Крим ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **комплекс екстрактів лікарських рослин (корінь алтею, кору дуба, траву кульбаби)** (Комплексний гомеопатичний препарат. Код АТС R05X)

Дитині (1 рік) з діагнозом: ГРВІ було призначено препарат, який містить комплекс екстрактів лікарських рослин (перорально по 5 крапель 3 рази на добу). Через 6 годин від початку лікування препаратом, який містить комплекс екстрактів лікарських рослин, у дитини з'явилися висипання по всьому тілу, відчуття свербіжу, неспокій. Препарат, який містить комплекс екстрактів лікарських рослин, було відмінено, для корекції стану призначено супрастин. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків. В анамнезі у дитини прояви харчової алергії.

Інформація надійшла від регіонального відділення м. Києва ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України.

---

*Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505, email: [vigilance@pharma-center.kiev.ua](mailto:vigilance@pharma-center.kiev.ua).*