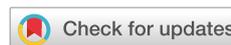


УДК 615.033:615.015:613.26

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93>

Обзор | Review



## Влияние пищи на биодоступность лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности: сравнительный анализ нормативных документов

Н.Н. Еременко <sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Еременко Наталья Николаевна [eremenko@expmed.ru](mailto:eremenko@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Актуальность изучения влияния пищи на биодоступность лекарственных препаратов (ЛП) обусловлена необходимостью правильного выбора условий применения ЛП в ходе исследований биодоступности и биоэквивалентности воспроизведенных ЛП, а также обоснования режима приема оригинальных препаратов для различных групп пациентов в клинических исследованиях. Однако в настоящее время отсутствуют единые гармонизированные требования, регулирующие изучение влияния пищи на биодоступность.

**ЦЕЛЬ.** Анализ нормативных национальных и международных требований, регламентирующих проведение клинических исследований биоэквивалентности для оценки условий изучения влияния пищи в исследованиях биоэквивалентности. Выявление общих требований и отличий в практике разных стран для выбора оптимальных условий проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** При анализе влияния пищи на биодоступность ЛП следует ориентироваться на классификации биофармацевтической классификационной системы (BCS) и биофармацевтической классификационной системы ЛП по их растворимости и метаболизму (BDDCS), определяющие растворимость, проницаемость и метаболизм ЛП. Анализ документов международных организаций (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH)) и регуляторных органов государств – членов ЕАЭС, стран Европы (Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), США (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA)) и некоторых других показал различия в условиях изучения влияния пищи на биодоступность ЛП. Общим является требование проведения исследования биоэквивалентности в стандартизированных условиях. Различия заключаются в необходимом объеме исследований после приема пищи, в рекомендованном составе пищи: калорийности, содержании жиров, белков и углеводов, особенностей местных диетических предпочтений, а также в подходах к изучению влияния пищи на биодоступность ЛП высокого риска, ЛП с линейной или нелинейной фармакокинетикой и лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

**ВЫВОДЫ.** Выявленные особенности национальных и международных требований к проведению клинических исследований биоэквивалентности ЛП подчеркивают целесообразность гармонизации требований нормативных документов. Это будет способствовать обеспечению безопасного и эффективного применения ЛП, а также формированию единых подходов к интерпретации результатов влияния пищи на биодоступность и выводу ЛП на международный фармацевтический рынок.

**Ключевые слова:** биодоступность; биоэквивалентность; влияние пищи; состояние натощак; состояние после приема пищи; препарат для приема внутрь; абсорбция; безопасность лекарственных препаратов; нормативное руководство; фармакокинетика

© Н.Н. Еременко, 2025

**Для цитирования:** Еременко Н.Н. Влияние пищи на биодоступность лекарственных препаратов в исследованиях биоэквивалентности: сравнительный анализ нормативных документов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):86–93. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 0056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Потенциальный конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Effects of Food on the Bioavailability of Medicinal Products in Bioequivalence Studies: A Comparative Analysis of Regulatory Documents

Natalia N. Eremenko<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Natalia N. Eremenko [eremenko@expmed.ru](mailto:eremenko@expmed.ru)

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Studying the effect of food on the bioavailability of medicinal products is important for selecting the right administration conditions for generics (in bioavailability and bioequivalence studies) and confirming the selection for originators in different patient groups (in clinical trials). However, there are currently no common harmonised requirements for food-effect bioavailability studies.

**AIM.** This study aimed to evaluate the conditions for investigating the effect of food on the bioavailability of medicinal products in bioequivalence studies through an analysis of the national and international regulatory requirements for the conduct of clinical bioequivalence studies; additionally, this study aimed to identify common and unique requirements applied in different countries with a view to selecting the optimal conditions for conducting bioequivalence studies of medicinal products.

**DISCUSSION.** Food-effect bioavailability studies of medicinal products should rely on the Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutical Drug Disposition and Classification System (BDDCS), which classify medicinal products by solubility, permeability, and metabolism. This study analysed documents reflecting the approaches of international organisations to bioequivalence studies, including documents by the World Health Organisation (WHO), the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and regulatory bodies of the Eurasian Economic Union, the European Union (European Medicines Agency (EMA)), and the United States of America (Food and Drug Administration (FDA)). The analysis revealed differences in the conditions for studying the effect of food on the bioavailability of medicinal products. A common approach is to require that bioequivalence studies should be conducted under standardised conditions. The differences lie in the expected scope of postprandial studies; the recommended meal composition with regard to the energy, protein, carbohydrate, and fat content and local dietary preferences; and approaches to food-effect bioavailability studies of high-risk medicinal products, medicinal products with linear and non-linear pharmacokinetics, and modified-release formulations.

**CONCLUSIONS.** The differences identified in the national and international requirements for the conduct of food-effect bioavailability studies of medicinal products underscore the need for regulatory standard harmonisation, which will contribute to ensuring the safe and effective use of medicinal products, to implementing uniform approaches to the interpretation of the results of food-effect bioavailability studies, and to bringing medicinal products to the global pharmaceutical market.

**Keywords:** bioavailability; bioequivalence; food effect; fasted state; fed state; oral medicinal product; absorption; drug safety; regulatory guidance; pharmacokinetics

**For citation:** Eremenko N.N. Effects of food on the bioavailability of medicinal products in bioequivalence studies: A comparative analysis of regulatory documents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):86–93. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93>

**Funding.** This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

**Disclosure.** The author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику лекарственных препаратов (ЛП) для приема внутрь, что связано с физиологическими изменениями, такими как отклонение от нормы pH содержимого желудка и кишечника, задержка опорожнения желудка, повышение секреции желчи и усиление кровотока в печени и селезенке [1–5].

Пища может оказывать дифференцированное влияние на абсорбцию ЛП, которое зависит от характеристик действующего вещества: его растворимости, проницаемости, метаболизма (принадлежность ЛП к определенному классу биофармацевтической классификационной системы (Biopharmaceutics Classification System, BCS) на основе их растворимости, проницаемости<sup>1</sup> или биофармацевтической классификационной системы ЛП по их растворимости и метаболизму (Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System, BDDCS) [6]), а также от состава вспомогательных веществ и технологии производства. Системы классификации BCS и BDDCS, разработанные Международной фармацевтической федерацией (International Pharmaceutical Federation, FIP)<sup>2</sup>, играют ключевую роль в прогнозировании абсорбции ЛП, влияния пищи на абсорбцию и биодоступность, потенциального лекарственного взаимодействия, что позволяет использовать их для оптимизации программы клинической разработки ЛП.

Согласно единому подходу международных организаций<sup>3</sup> (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)) и регуляторных органов государств — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управления по контролю за качеством

продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и др., исследования сравнительной биодоступности и биоэквивалентности (БЭ) как этап клинической разработки ЛП должны быть проведены в стандартизированных условиях. Однако в настоящее время имеются различия нормативных требований к планированию, проведению и интерпретации результатов исследований БЭ в целом и исследований влияния пищи на биодоступность в частности. Это может создавать дополнительные трудности при разработке доступных воспроизведенных ЛП и приводить к различным выводам и принятию различных регуляторных решений в разных регионах мира в отношении регистрации ЛП и условий применения ЛП [7, 8].

Появление инновационных технологий производства, позволяющих повышать растворимость, биодоступность ЛП и нивелировать влияние пищи на фармакокинетику, способствовало разработке и регистрации большого количества новых ЛП [9–16]. Для стандартизации исследований БЭ (в том числе по планированию дизайна исследования, выбора референтного ЛП для различных стран мира, оценки влияния пищи на биодоступность) и разработки руководств по методологии оценки результатов исследования создана Рабочая группа по биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов (Bioequivalence Working Group for Generics, BEWGG). В ее состав входят регуляторные органы разных стран, а также ВОЗ в качестве наблюдателя. Данный подход способствует гармонизации требований, разработке единых стандартов проведения исследований БЭ и тем самым снижает необходимость повторных исследований БЭ в связи с непризнанием результатов БЭ различными регуляторными органами [17].

**Цель работы** — анализ нормативных национальных и международных требований, регламентирующих проведение клинических исследований биоэквивалентности для оценки

<sup>1</sup> International pharmaceutical federation (FIP). Biopharmaceutics classification system (BCS). <https://www.fip.org/>

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> TRS 1052. 57th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.

ICH M13A. Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms. ICH; 2025.

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

FDA-2001-D-0040. Guidance for industry food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. FDA; 2002.

условий изучения влияния пищи в исследованиях биоэквивалентности. Выявление общих требований и отличий в практике разных стран для выбора оптимальных условий проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Поиск был выполнен на официальных сайтах международных организаций ВОЗ<sup>4</sup>, ICH<sup>5</sup>, а также регуляторных органов государств – членов ЕАЭС<sup>6</sup>, стран Европы – ЕМА<sup>7</sup>, США – FDA<sup>8</sup> и ряда других; в электронных базах данных и библиотеках ScienceDirect, Cochrane Library, PubMed, в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov, в поисковой системе Google. Для поиска использованы ключевые термины «food-effect bioavailability study» и фильтры: «pharmaceutical guidelines», «pharmaceutical guidance» и «bioequivalence guidelines», «bioequivalence guidance». Дополнительную проверку достаточности поиска источников литературы проводили с помощью сервиса Connected Papers<sup>9</sup>. Поиск документов, находящихся в открытом доступе, проводили по состоянию на декабрь 2024 г.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Прием пищи в исследованиях биодоступности и биоэквивалентности лекарственных препаратов

Прием пищи может значительно изменять биодоступность и БЭ ЛП, влияя на профили безопасности и эффективности ЛП. Исследования влияния пищи на биодоступность ЛП проводятся как для новых оригинальных, так и для воспроизведенных ЛП с различными целями: для выбора условий приема ЛП, оценки влияния пищи на скорость и степень абсорбции препарата, подбора состава вспомогательных веществ, выбора различных модификаций высвобождения и оптимизации технологии производства<sup>10</sup>.

Для лекарственных средств многих международных непатентованных наименований, абсорбция которых клинически значимо увеличивается после приема пищи и в общей характеристике которых есть указание о необходимости приема с пищей или после приема пищи, исследования БЭ предпочтительно проводить после приема пищи<sup>11</sup> (табл. 1, опубликована на сайте журнала<sup>12</sup>). Чаще всего пища может усиливать абсорбцию ЛП II класса ВСS за счет повышения растворимости и увеличения секреции желчных кислот, а также за счет изменения рН в желудке и в тонком кишечнике [3]. Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию ЛП I класса ВСS и может негативно повлиять на абсорбцию ЛП III и IV классов ВСS из-за изменений вязкости и проницаемости в ЖКТ [3]. Прием пищи также повышает абсорбцию ЛП II класса ВDDCS, что увеличивает их системную экспозицию за счет улучшения растворения и солюбилизации [1–3, 6]. Присутствие пищи может улучшить растворимость ЛП III и IV классов ВDDCS за счет увеличения секреции желчи и изменения рН в желудочно-кишечном тракте, а также увеличить время их растворения вследствие замедления опорожнения желудка и продления времени кишечного транзита [1, 4].

Если состав изучаемого ЛП качественно или количественно различается в отношении вспомогательных веществ, особенно тех, которые могут повлиять на моторику желудочно-кишечного тракта (например, сорбитол, маннитол)<sup>13</sup>, рекомендуется проводить исследование БЭ после приема пищи. Это необходимо для тщательной оценки любых потенциальных изменений абсорбции препарата при приеме пищи.

Для ЛП в лекарственных формах с модифицированным высвобождением системного действия, к которым относятся лекарственные формы с отсроченным высвобождением, лекарственные формы с пульсирующим (прерывистым)

<sup>4</sup> <https://www.who.int/>

<sup>5</sup> <https://www.ich.org/>

<sup>6</sup> <https://eec.eaeunion.org>

<sup>7</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

<sup>8</sup> <https://www.fda.gov>

<sup>9</sup> <https://www.connectedpapers.com/>

<sup>10</sup> FDA-2001-D-0040. Guidance for industry food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. FDA; 2002.

<sup>11</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

ICH M13A. Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms. ICH; 2025.

<sup>12</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

<sup>13</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

высвобождением, многоединичные и одноединичные лекарственные формы, изучение влияния пищи на биодоступность в дополнение к изучению сравнительной биодоступности при приеме натощак является обязательным условием для вывода ЛП на фармацевтический рынок<sup>14</sup>. Это необходимо для всестороннего понимания фармакокинетики ЛП с модифицированным высвобождением в реальных условиях.

Для ЛП высокого риска изучение влияния пищи на биодоступность также является обязательным условием для вывода ЛП на фармацевтический рынок<sup>15</sup>. К ЛП высокого риска относятся ЛП, содержащие лекарственные вещества с низкой растворимостью (II и IV классы BCS), для производства которых используются сложные технологические методы, такие как твердые дисперсии (например, олапариб, см. *табл. 1*, опубликована на сайте журнала<sup>16</sup>), микроэмульсии или составы на основе липидов<sup>17</sup>. Это ЛП, у которых сочетание характеристики лекарственного вещества, сложность разработки состава (рецептур) или процесса производства повышают вероятность того, что действие препарата в организме будет различаться с условиями приема ЛП: натощак или после приема пищи. Согласно позиции ICH для полноценной оценки биодоступности подобных ЛП недостаточно результатов исследования БЭ, проведенного при приеме ЛП в условиях натощак, необходимо проводить исследования БЭ при приеме изучаемых ЛП как натощак, так и после приема пищи.

### Обзор требований регуляторных документов

Согласно единому подходу международных организаций (ВОЗ, ICH) и регуляторных органов государств – членов ЕАЭС, европейских стран (EMA), США (FDA) и других, исследования БЭ должны быть проведены в стандартизированных условиях, которые минимизируют вариабельность и способствуют наибольшей чувствительности при выявлении различий между сравниваемыми ЛП.

Комитет экспертов по спецификациям фармацевтических препаратов ВОЗ в апреле 2024 г. опубликовал доклад<sup>18</sup>, в котором приведены обновленные руководства по обеспечению каче-

ства лекарственных средств и предоставлению глобальных инструментов регулирования обращения ЛП. В отношении исследований влияния пищи на биодоступность ЛП в рамках исследований БЭ отдельно выделены условия их проведения для лекарственных форм с немедленным высвобождением (преимущественно в условиях приема натощак) и отдельно для лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обязательные исследования в условиях приема натощак и после приема пищи). Существенной проблемой для лекарственных форм с модифицированным высвобождением является вероятность того, что прием пищи может спровоцировать быстрое непредвиденное высвобождение всего количества или значительной части действующего вещества, содержащегося в лекарственной форме («сброс дозы»). Для изучения возможного наличия эффекта «сброса дозы» у лекарственных форм с модифицированным высвобождением ВОЗ рекомендует использовать прием пищи, который вызовет максимальные изменения в желудочно-кишечном тракте по сравнению с состоянием натощак. Так, рекомендует прием пищи с высоким содержанием жиров (примерно 50% от общего калорийного содержания пищи) и калорий (примерно 800–1000 ккал). Точный состав рекомендуемой пищи зависит от местных диетических предпочтений и обычаев и регулируется национальными руководящими документами, однако калорийный состав должен быть представлен в отчете исследования. Добровольцы в исследовании должны начать прием пищи за 30 мин до приема изучаемых ЛП.

ICH в 2025 г. выпустил обновленную версию руководства по БЭ твердых пероральных лекарственных форм с немедленным высвобождением ICH M13A<sup>19</sup>. В документе подробно освещены ситуации и условия проведения исследований БЭ после приема пищи. Доза изучаемых ЛП должна быть принята добровольцами с водой объемом 150–250 мл. При исследовании БЭ в условиях натощак прием пищи запрещен как минимум в течение 4 ч после приема ЛП, дальнейший прием пищи должен быть стандартизирован по составу и времени. В случае исследования БЭ после приема пищи рекомендуется начать прием пищи за 30 мин до приема ЛП и полностью завершить

<sup>14</sup> Там же.

<sup>15</sup> Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

<sup>16</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

<sup>17</sup> ICH M13A. Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms. ICH; 2025.

<sup>18</sup> TRS 1052. 57th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.

<sup>19</sup> ICH M13A. Guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms. ICH; 2025.

его в течение 30 мин. Для ЛП высокого риска (на действие которых с высокой вероятностью повлияют условия в желудочно-кишечном тракте в зависимости от приема пищи — после еды или натощак) используют прием пищи, который оказывает наибольшее влияние на физиологию желудочно-кишечного тракта. Пища должна иметь высокое содержание жира (примерно 50% от общего калорийного содержания) и калорий (примерно 900–1000 ккал), при этом должна обеспечивать примерно 150, 250 и 500–600 ккал из белков, углеводов и жиров соответственно. Для ЛП, которые не относятся к категории высокого риска, допускается прием пищи либо с высоким содержанием жира и калорий, либо с низким, например прием пищи около 500 ккал, включающий примерно 25% калорий из жиров. Одной из целей данного руководства является гармонизация дизайна и стандартов проведения исследований БЭ, которая поддерживает современный тренд на сокращение количества излишних и дублирующих исследований.

В Решении ЕЭК от 03.11.2016 № 85<sup>20</sup> указано, что если согласно общей характеристике референтного ЛП его следует применять исключительно после еды, то исследование БЭ проводят после приема пищи. Для подтверждения БЭ ЛП с модифицированным высвобождением требуются<sup>21</sup>: а) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного ЛП, проводимое натощак; б) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного ЛП, проводимое после приема пищи с высоким содержанием жира; в) исследование с многократным дозированием анализируемого и референтного ЛП во всех случаях возникновения накопления (кумуляции). Данный перечень исследований гарантирует сохранение эффективности и безопасности препарата при различных диетических условиях.

Некоторые организации (например, FDA, EMA и ВОЗ) предоставляют рекомендации<sup>22</sup> по определенным ЛП, в которых изложены конкретные требования по проведению исследования БЭ. Однако требования регуляторных органов могут различаться, что может быть причиной несоот-

ветствий в подходах к исследованиям БЭ и их оценке в различных странах.

При анализе нормативных документов регуляторных органов разных стран, касающихся вопросов проведения исследований БЭ, выявлены следующие различия (табл. 2, опубликована на сайте журнала<sup>23</sup>).

*1. Дизайн и условия исследования.* Существуют значительные различия в рекомендациях относительно того, следует ли проводить исследование БЭ натощак, после приема пищи или в обоих состояниях. Некоторые регуляторные органы, такие как FDA и Управление лекарственных средств и медицинских изделий Японии (Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA), используют более стандартизированные подходы, в то время как в Европе и государствах — членах ЕАЭС оценивают эти требования в каждом конкретном случае.

Причины для выбора условий проведения исследований БЭ натощак и/или после приема пищи различаются в руководствах многих регуляторных органов (они приведены ниже).

*1.1. Информация по режиму дозирования и способу применения.* Рекомендации большинства регуляторных органов, за исключением FDA и PMDA, совпадают в том, что если в инструкции по медицинскому применению (или общей характеристике) референтного ЛП указано, что его следует принимать только натощак или только после еды, то требуется провести исследование БЭ в указанных условиях. FDA чаще всего рекомендует проводить исследования как натощак, так и после приема пищи. PMDA рекомендует проводить исследование БЭ натощак, даже если референтный ЛП рекомендуется принимать после еды, при условии, что исследование безопасно для участников и концентрацию действующего вещества можно измерить.

Если в инструкции по медицинскому применению или общей характеристике референтного ЛП указано, что его следует принимать как натощак, так и после еды, большинство регуляторных органов рекомендуют проводить исследование только в состоянии натощак. FDA рекомендует проводить оба типа исследований. Аналогичная

<sup>20</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

<sup>21</sup> Там же.

<sup>22</sup> Примеры препарат-специфичных руководств:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>

<https://extranet.who.int/prequal/medicines/bioequivalence>

<sup>23</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

позиция у EMA: несмотря на то что в руководстве по исследованию БЭ<sup>24</sup> это не указано, некоторые препарат-специфические руководства (табл. 2, опубликована на сайте журнала<sup>25</sup>) содержат информацию о необходимости проведения исследований как натощак, так и после приема пищи.

**1.2. ЛП высокого риска.** Для данных ЛП, у которых действие в организме может различаться от условий приема натощак или после приема пищи, ВОЗ, ICH, EMA, регуляторные органы государств – членов ЕАЭС, PDMA, Министерство здравоохранения Канады и Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии (Therapeutic Goods Administration, TGA) требуют проведения исследования БЭ как натощак, так и после приема пищи. Однако Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Республики Корея не требует проведения исследований БЭ в таком объеме.

**1.3. Линейная или нелинейная фармакокинетика препарата.** Согласно позиции EMA и регуляторных органов государств – членов ЕАЭС, если в терапевтическом диапазоне степень увеличения площади под кривой «концентрация–время» ЛП с нелинейной фармакокинетикой больше степени увеличения дозы, исследование БЭ обычно проводится с использованием наибольшей дозировки. Однако если в терапевтическом диапазоне степень увеличения площади под кривой «концентрация–время» ЛП увеличивается меньше, чем соответствующее увеличение дозы, в большинстве случаев исследование БЭ требуется проводить для наибольшей и наименьшей дозировок. Министерство здравоохранения Канады для ЛП с нелинейной фармакокинетикой рекомендует проводить сравнительные исследования биодоступности и БЭ в самой низкой дозе в состоянии натощак и в самой высокой дозе в состоянии натощак и после приема пищи.

**2. Тип пищи.** В исследованиях БЭ, когда прием ЛП осуществляется после приема пищи, ее состав и график приема должны быть стандартизованы для всех участников и всех этапов проведения исследования. Если не указано иное в инструкциях по медицинскому применению или общей характеристике референтного ЛП, обычно используется пища с высоким содержанием жиров и калорий, чтобы обеспечить максимальное воздействие на системную биодоступность препарата из лекарственной формы. В руководящих документах ВОЗ, ICH, а также EMA, го-

сударств – членов ЕАЭС, FDA рекомендована высококалорийная пища (800–1000 ккал) с высоким содержанием жиров (около 50% от общей калорийности). ICH допускает прием менее жирной пищи (менее 25% от общей калорийности) для ряда ЛП, которые не отвечают критериям ЛП высокого риска. PDMA рекомендует прием менее жирной пищи (менее 20% жиров) для изучения БЭ ЛП немедленного высвобождения и ЛП с кишечнорастворимой оболочкой (менее 35% жиров) для ЛП с модифицированным высвобождением. Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Республики Корея в исследованиях БЭ рекомендует пищу с содержанием менее 35% жиров. Содержание и распределение калорий между углеводами, жирами и белками подробно описаны в руководящих документах ICH, EMA, государств – членов ЕАЭС, FDA, TGA, Министерства здравоохранения Канады, Ассоциации государств Юго-Восточной Азии (Association of Southeast Asian Nations, ASEAN). Отдельные рекомендации по содержанию белков и углеводов отсутствуют в руководствах PDMA и Министерства безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Республики Корея. Информация о необходимом содержании углеводов не указана в документах Министерства здравоохранения и благосостояния семьи правительства Индии.

Выявленные различия могут усложнить процесс планирования исследований БЭ и подчеркивают необходимость гармонизации нормативных подходов для единообразного планирования, проведения и оценки результатов исследований БЭ в разных странах, в том числе для изучения влияния пищи на биодоступность ЛП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа нормативных национальных и международных требований, регламентирующих проведение клинических исследований БЭ, отмечены различия в рекомендациях относительно того, следует ли проводить исследования БЭ натощак, после приема пищи или в обоих состояниях; различия по условиям изучения влияния пищи на биодоступность ЛП (калорийность пищи, содержание жиров, белков и углеводов, особенности местных диетических предпочтений), в том числе в отношении ЛП высокого риска, в зависимости от линейности или нелинейности фармакокинетики ЛП и лекарственных форм модифицированно-

<sup>24</sup> Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. EMA; 2010.

<sup>25</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

го высвобождения. Выявленные различия свидетельствуют о необходимости гармонизации требований в отношении клинических исследований БЭ для обеспечения безопасного и эф-

фективного применения ЛП, а также разработке единых подходов к интерпретации полученных результатов и выводу ЛП на мировой фармацевтический рынок.

## Литература / References

- Cheng L, Wong H. Food effects on oral drug absorption: Application of physiologically-based pharmacokinetic modeling as a predictive tool. *Pharmaceutics*. 2020;12(7):672. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS12070672>
- Sharma S, Kogan C, Varma M, Prasad B. Analysis of the interplay of physiological response to food intake and drug properties in food-drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2023;53:100518. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2023.100518>
- Benet LZ. Solubility-permeability interplay in facilitating the prediction of drug disposition routes, extent of absorption, food effects, brain penetration and drug induced liver injury potential. *J Pharm Sci*. 2023;112(9):2326–31. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.07.006>
- Zou P, Vaidyanathan J, Tran D, Raines C, Chatterjee P, Madabushi R, Seo SK. Predicting food effects on oral extended-release drug products: A retrospective evaluation. *AAPS J*. 2023;25(3):33. <https://doi.org/10.1208/s12248-023-00804-7>
- Sahu GK, Gupta C. Exploration of solubilization strategies: Enhancing bioavailability for low solubility drugs. *International Journal of Newgen Research in Pharmacy & Healthcare*. 2023;1(2):96–115. <https://doi.org/doi:10.61554/ijnrph.v1i2.2023.50>
- Bocci G, Oprea TI, Benet LZ. State of the art and uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New additions, revisions, and citation references. *AAPS J*. 2022;24(2):37. <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00687-0>
- DeHaven WI, Conner D. The effects of food on drug bioavailability and bioequivalence. In: Yu LX, Li BV, eds. *FDA bioequivalence standards*. New York: Springer; 2014. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1252-0\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1252-0_4)
- O'Shea JP, Holm R, O'Driscoll C, Griffin BT. Food for thought: Formulating away the food effect – a PEARRL review. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(4):510–35. <https://doi.org/10.1111/JPHP.12957>
- Gupta KR, Dakhole MR, Jinnawar KS, Umekar MJ. Strategies for improving hydrophobic drugs solubility and bioavailability. *Int J Pharm Chem Anal*. 2023;10(3):164–74. <https://doi.org/10.18231/j.ijpca.2023.029>
- Wang Z, Bhugra C, Chen S. Formulation approaches to improve oral bioavailability of drugs. In: Hu M, Li X, eds. *Oral bioavailability and drug delivery: From basics to advanced concepts and applications*. Wiley; 2023. <https://doi.org/10.1002/9781119660699.ch28>
- Bhalani DV, Nutan B, Kumar A, Singh Chandel AK. Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics. *Biomedicines*. 2022;10(9):2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
- Mukeri IH, Reddy MS. Approaches to improve bioavailability and oral absorption of low water-soluble drug by self-emulsifying drug delivery system. *GSC Biol Pharm Sci*. 2023;22(1):215–29. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.22.1.0034>
- Kutner A. Recent advances in drug substance development – pro-drug strategies for enhancing the bioavailability and potency of antiviral nucleosides. *J Med Sci*. 2023;93(3):e878. <https://doi.org/10.20883/medical.e878>
- Dash JR, Pattanaik G, Samal HB, Pradhan G, Baral CPK, Behera B, et al. Novel approaches for the enhancement of bioavailability of drugs: An updated review. *Curr Drug Discov Technol*. 2024:e15701638311058. <https://doi.org/10.2174/0115701638311058240806100555>
- Rocha B, de Morais LA, Viana MC, Carneiro G. Promising strategies for improving oral bioavailability of poor water-soluble drugs. *Expert Opin Drug Discov*. 2023;18(6):615–27. <https://doi.org/10.1080/17460441.2023.2211801>
- Abbasi A, Hashemi M, Kafil HS, Abbasi Astamal M, Lahouty M, Ghorbani Tajani A, et al. A critical review on the bioavailability promotion of the food bioactive compounds: Nano lipid carriers perspective. *Pharm Sci*. 2024;30(2):282–303. <https://doi.org/10.34172/ps.2024.11>
- Fernandes EAF, van Oudtshoorn J, Tam A, González LCA, Aurela EG, Potthast H, et al. The bioequivalence study design recommendations for immediate-release solid oral dosage forms in the international pharmaceutical regulators programme participating regulators and organisations: Differences and commonalities. *J Pharm Pharm Sci*. 2024;27:12398. <https://doi.org/10.3389/jpps.2024.12398>
- Marroum PJ, Nuthalapati S, Parikh A, Shebley M, Hoffman D, Zha J. Industry perspective on standardizing food-effect studies for new drug development. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):901–9. <https://doi.org/10.1007/S40262-018-0630-0>

**Дополнительная информация.** Таблицы 1 и 2 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

**Вклад авторов.** Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

**Additional information.** Tables 1 and 2 are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-86-93-tabl>

**Authors' contributions.** The author confirms that she meets the ICMJE criteria for authorship.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Еременко Наталья Николаевна**, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

Поступила 18.10.2024

После доработки 28.01.2025

Принята к публикации 21.03.2025

**Natalia N. Eremenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>

Received 18 October 2024

Revised 28 January 2025

Accepted 21 March 2025