

ОБОСНОВАНИЕ ДИЗАЙНА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ: РАСЧЁТ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ И ВЫБОР ВРЕМЕННЫХ ТОЧЕК ОТБОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ

линезолид — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг

Фамилия И.О.

06.05.2026

Заявление о конфиденциальности

Данный документ содержит конфиденциальную информацию. Эта информация предназначена для лиц, отвечающих за проведение и организацию исследования, и может быть предоставлена им при условии согласия этих лиц на дальнейшее нераспространение этой информации. Неопубликованная информация, содержащаяся в этом документе, не может быть раскрыта без предварительного письменного разрешения АО «РОМАШКА» (Россия).

Данный документ подготовлен в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Федеральным законом Российской Федерации от 11.10.2010 N 271-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

СОДЕРЖАНИЕ

Информация о документе	3
Дизайн исследования	3
Расчёт размера выборки.....	3
Технические параметры расчётной среды	3
Исходные допущения.....	3
Результаты расчёта	3
Зависимость мощности от размера выборки	4
Зависимость мощности от вариабельности	5
Итоговый размер выборки.....	5
Временные точки отбора биологических проб	5
Информация о фармакометрических параметрах препарата	5
Симулированная фармакокинетическая кривая и выбранные точки отбора	6
Перечень точек отбора биологических проб	7
Оценка соответствия схемы отбора биологических проб	7
Оценка чувствительности к отклонению по времени.....	8
Оценка чувствительности по лекарственному препарату	9
Сведения об информационно-вычислительной базе	11

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

Параметр	Значение
Протокол №	ПРОТОКОЛ-2026-001-LIN
МНН	линезолид
Лекарственная форма	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг
Доза	600 мг, однократно, натощак
Дизайн	двухпериодный перекрёстный дизайн 2×2
Дата расчёта	06.05.2026
Составил	Фамилия И.О., АО «РОМАШКА»

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования запланирован дизайн **двухпериодный перекрёстный дизайн 2×2** с однократным пероральным введением дозы **600 мг** в режиме **однократно, натощак**. Путь введения: **пероральный**.

Отмывочный период установлен равным не менее **7 периодов полувыведения**, что при $T_{1/2} = 5.5$ ч составляет не менее **39 ч (2 сут)**.

РАСЧЁТ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ

Технические параметры расчётной среды

Расчёт выполнен в среде **R 4.5.1** с использованием пакета **PowerTOST 1.5.7** и функций `sampleN.TOST()` и `power.TOST()`.

Исходные допущения

Таблица 1: Исходные допущения расчёта размера выборки

Параметр	Значение
Дизайн исследования	двухпериодный перекрёстный дизайн 2×2
Уровень значимости (α)	0.05
Границы биоэквивалентности (θ_1 – θ_2)	0.80 – 1.25
Ожидаемое отношение T/R (θ_0)	0.95
CV _w (AUC)	0.20 (20%)
CV _w (C _{max})	0.25 (25%)
Целевая мощность	0.85 (85%)
Допуск на выбывание	5%

Результаты расчёта

Таблица 2: Результаты расчёта минимального размера выборки

Показатель	CV _w	n (минимум)	Достигнутая мощность
AUC _{0-t} / AUC _{0-∞}	20%	22	0.869 (86.9%)
C _{max}	25%	32	0.857 (85.7%)

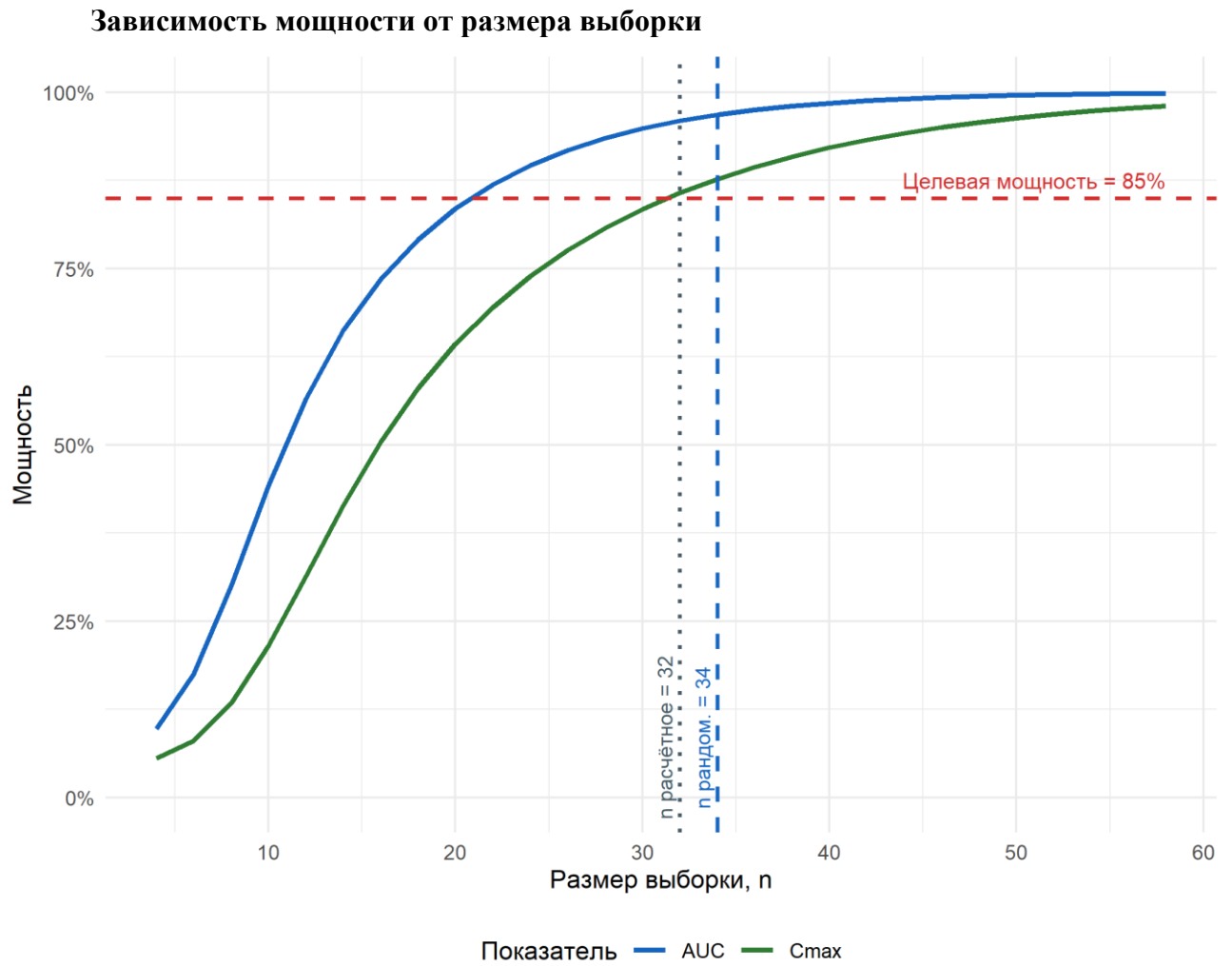


Рис. 1: Зависимость мощности от размера выборки для показателей AUC и Cmax

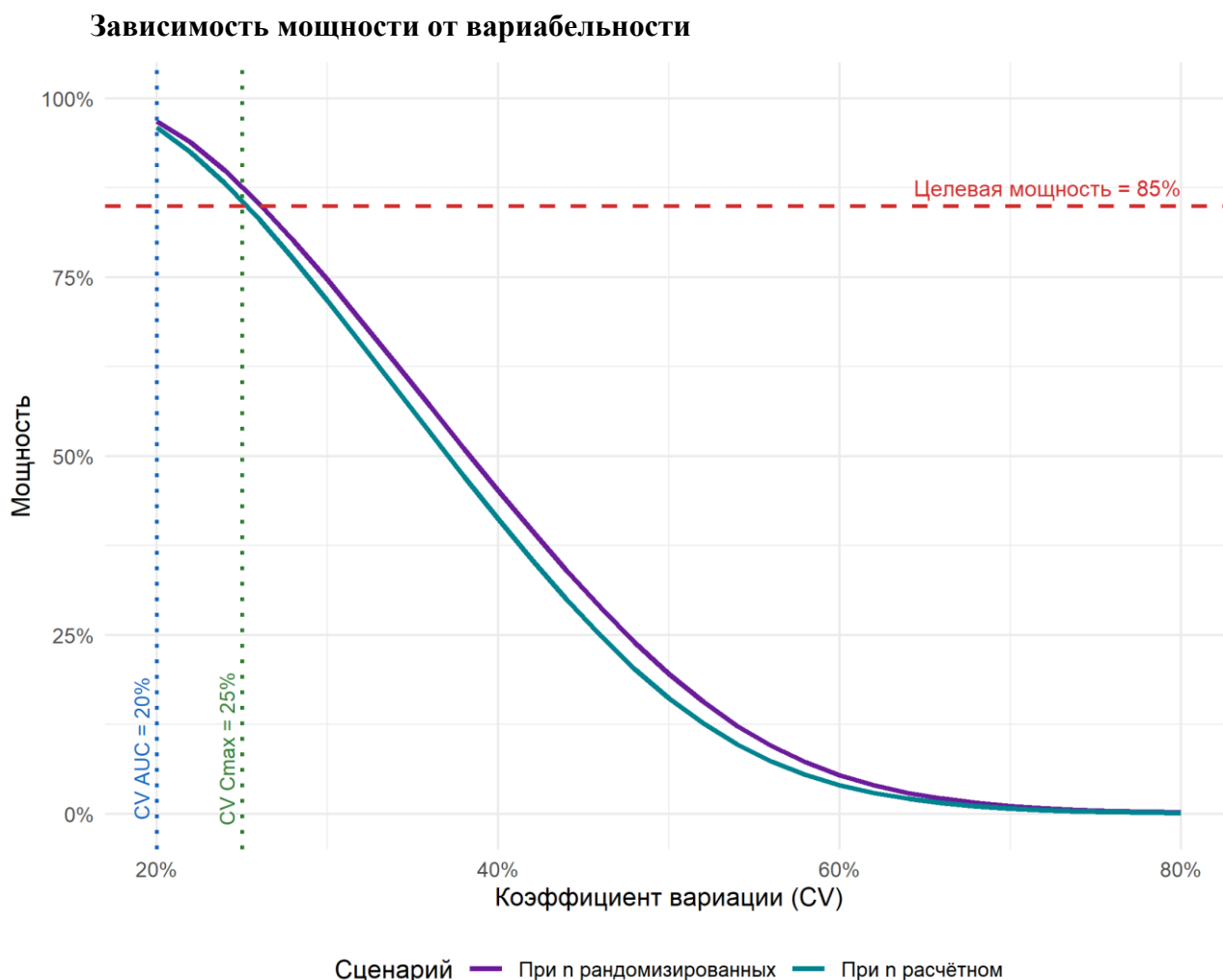


Рис. 2: Зависимость мощности от коэффициента вариации (CV)

Итоговый размер выборки

Таблица 3: Итоговый размер выборки

Параметр	Значение
Минимально необходимое число субъектов (расчётное)	32
Плановый допуск на выбывание	5% (2 субъект(а))
Число субъектов к рандомизации (план)	34
Мощность при $n_{\text{ранд}}$ по AUC	0.968 (96.8%)
Мощность при $n_{\text{ранд}}$ по C_{max}	0.877 (87.7%)

ВРЕМЕННЫЕ ТОЧКИ ОТБОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ

Информация о фармакометрических параметрах препарата

Моделирование фармакокинетического профиля выполнено с использованием двухкамерная модель с абсорбцией первого порядка и линейной элиминацией.

В расчётах использована доза 600.00 мг. Единица времени — «ч», единица концентрации — «мкг/мл».

Период полувыведения $T_{1/2}$ принят равным 5.50 ч. Соответствующая константа скорости элиминации k_{el} составила 0.13 1/ч. Клиренс CL принят равным 8.00 л/ч. Объём распределения V_d принят равным 45.00 л. Относительная биодоступность F использована на уровне 0.90.

Константа скорости абсорбции k_a использована на уровне 2.20 1/ч. В качестве ориентира максимальной концентрации C_{max} использовано значение 21.20 мкг/мл. В качестве исходного ориентира времени достижения максимальной концентрации T_{max} использовано значение 2.00 ч.

По результатам моделирования смоделированная максимальная концентрация $C_{max,sim}$ составила 8.25 мкг/мл при достижении $T_{max,sim}$ на 1.65 ч. По смоделированной кривой рассчитана площадь под кривой $AUC_{0-t_{end}}$, составившая 59.02 мкг/мл·ч.

Горизонт моделирования профиля составил 33.00 ч. Продолжительность моделирования соответствовала полному заданному интервалу без дополнительного усечения до 72 часов.

Симулированная фармакокинетическая кривая и выбранные точки отбора

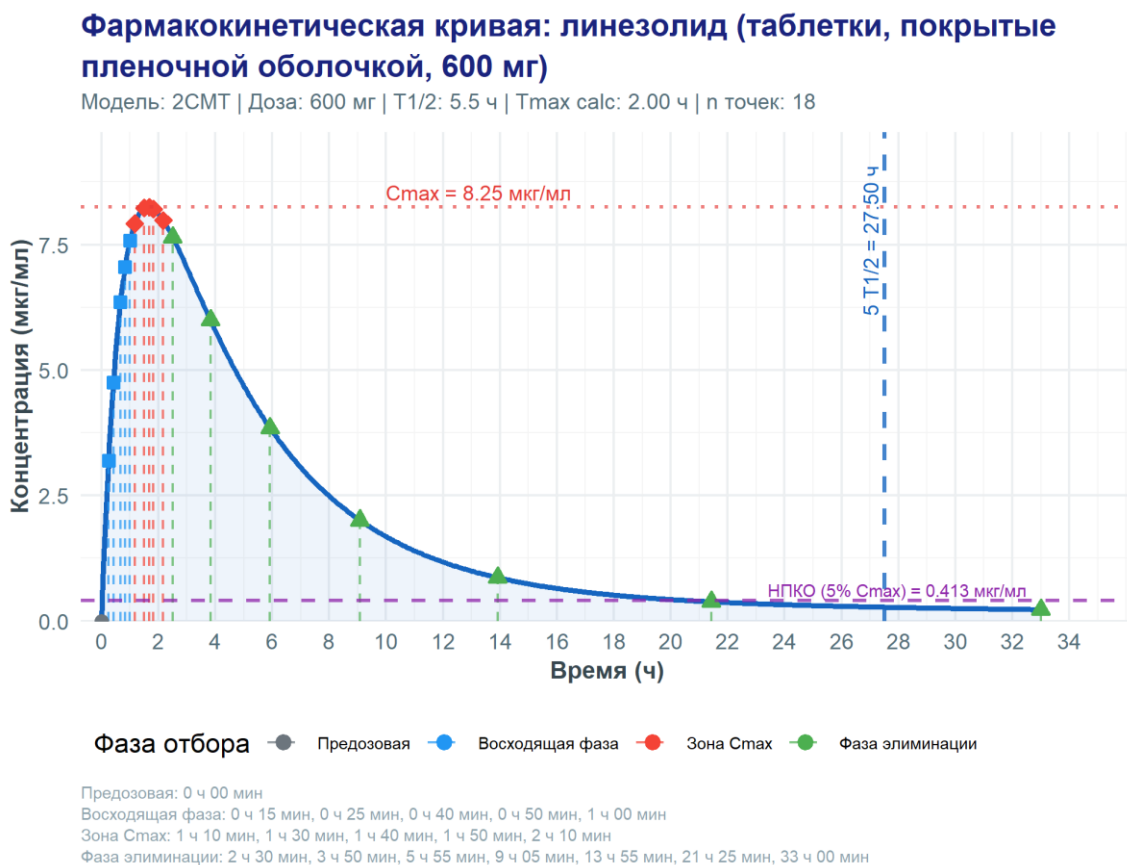


Рис. 3: Смоделированная фармакокинетическая кривая препарата линезолид (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг) с отмеченными точками отбора биологических проб

Перечень точек отбора биологических проб

Таблица 4: Временные точки отбора биологических проб (линезолид, n = 18 точек)

<u>Время (ч)</u>	<u>Время (ч-мин)</u>	<u>Фаза</u>	<u>Номин. время (ч)</u>	<u>Ном. время (мин)</u>
0.00	0 ч 00 мин	Предозовая	0.00	0
0.25	0 ч 15 мин	Восходящая фаза	0.25	15
0.42	0 ч 25 мин	Восходящая фаза	0.42	25
0.67	0 ч 40 мин	Восходящая фаза	0.67	40
0.83	0 ч 50 мин	Восходящая фаза	0.83	50
1.00	1 ч 00 мин	Восходящая фаза	1.00	60
1.17	1 ч 10 мин	Зона Стах	1.17	70
1.50	1 ч 30 мин	Зона Стах	1.50	90
1.67	1 ч 40 мин	Зона Стах	1.67	100
1.83	1 ч 50 мин	Зона Стах	1.83	110
2.17	2 ч 10 мин	Зона Стах	2.17	130
2.50	2 ч 30 мин	Фаза элиминации	2.50	150
3.83	3 ч 50 мин	Фаза элиминации	3.83	230
5.92	5 ч 55 мин	Фаза элиминации	5.92	355
9.08	9 ч 05 мин	Фаза элиминации	9.08	545
13.92	13 ч 55 мин	Фаза элиминации	13.92	835
21.42	21 ч 25 мин	Фаза элиминации	21.42	1285
33.00	33 ч 00 мин	Фаза элиминации	33.00	1980

Оценка соответствия схемы отбора биологических проб

Схема отбора биологических проб включает 18 точек, в том числе 1 точка в предозовый момент и 17 точек после введения исследуемого лекарственного препарата.

Предусмотрен по крайней мере один предозовый отбор образцов в момент 0, что обеспечивает наличие исходной точки для последующего фармакокинетического анализа.

По результатам симуляции максимальная концентрация не приходится на первую ненулевую точку профиля «концентрация – время», что соответствует требованию о недопустимости C_{max} в качестве первой точки после введения препарата.

На восходящем участке фармакокинетического профиля предусмотрено 5 точек, что обеспечивает детализацию начальной фазы абсорбции.

В области прогнозируемого максимума концентрации (зона C_{max}) запланировано 5 точек, что обеспечивает частый отбор проб вблизи t_{max} для надёжной оценки величины C_{max} .

В терминальной фазе профиля предусмотрено 7 точек, что позволяет оценить скорость терминальной элиминации и обеспечить необходимый вклад терминального участка в общую площадь под кривой.

Продолжительность отбора биологических проб составляет до 33.000 ч, что соответствует выбранному горизонту моделирования и позволяет обеспечить достаточное покрытие экспозиции для оценки $AUC_{(0-t)}$ и, при необходимости, $AUC_{(0-\infty)}$.

С учётом распределения точек отбора по фазам фармакокинетического профиля и продолжительности периода наблюдения сформированная схема отбора биологических проб может рассматриваться как соответствующая действующим регуляторным требованиям к детализации профиля «концентрация – время» и оценке параметров экспозиции в исследованиях биоэквивалентности.

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ОТКЛОНЕНИЮ ПО ВРЕМЕНИ

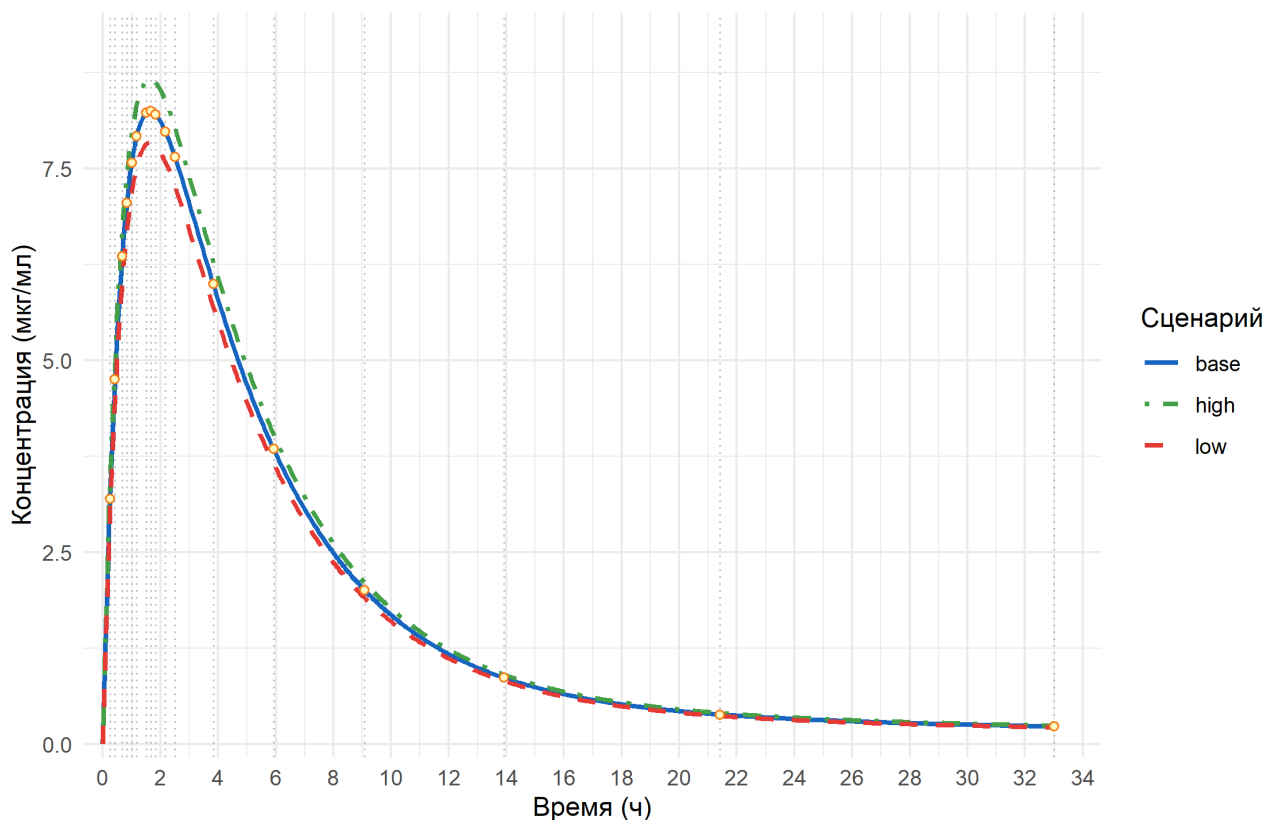
Таблица 5: Допустимые временные отклонения точек отбора биологических проб

t ном. (ч)	t ном.	Позднее t (ч)	ΔC (%)	ΔAUC (%)	Доп. отклонение (мин)	Допуск (мин)	Риск ВЕ
0.00	0:00	0.0000	0.00	0.00	0.0	0	Предозовая — не допускается отклонение
0.25	0:15	0.2625	4.10	0.00	0.8	1	Низкий риск ВЕ
0.42	0:25	0.4410	3.53	0.00	1.3	1	Низкий риск ВЕ
0.67	0:40	0.7035	2.57	0.60	2.0	2	Низкий риск ВЕ
0.83	0:50	0.8715	2.06	0.67	2.5	2	Низкий риск ВЕ
1.00	1:00	1.0500	1.57	0.71	3.0	3	Низкий риск ВЕ
1.17	1:10	1.2285	1.08	0.74	3.5	3	Низкий риск ВЕ
1.50	1:30	1.5750	0.22	1.54	4.5	3	Низкий риск ВЕ
1.67	1:40	1.7535	-0.18	1.54	5.0	5	Низкий риск ВЕ
1.83	1:50	1.9215	-0.54	1.53	5.5	5	Низкий риск ВЕ
2.17	2:10	2.2785	-1.26	1.48	6.5	5	Низкий риск ВЕ
2.50	2:30	2.6250	-1.88	2.12	7.5	5	Низкий риск ВЕ
3.83	3:50	4.0215	-3.88	1.64	11.5	10	Низкий риск ВЕ
5.92	5:55	6.2160	-6.10	2.09	17.8	10	Умеренный риск ВЕ — мониторинг
9.08	9:05	9.5340	-8.44	1.43	27.2	10	Умеренный риск ВЕ — мониторинг
13.92	13:55	14.6160	-9.63	0.92	41.8	10	Умеренный риск ВЕ — мониторинг
21.42	21:25	22.4910	-7.03	0.66	64.3	10	Умеренный риск ВЕ — мониторинг
33.00	33:00	33.0000	0.00	0.00	0.0	1	Низкий риск ВЕ

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ПРЕПАРАТУ

Чувствительность к вариации дозы: линезолид

Симуляция $\pm 5\%$ от номинальной дозы 600 мг



Чувствительность | линезолид (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг)

Рис. 4: Сравнение базовой фармакокинетической кривой и смоделированных кривых при вариации дозы $\pm 5\%$ (линезолид)

Чувствительность к кинетике всасывания (Ka): линезолид

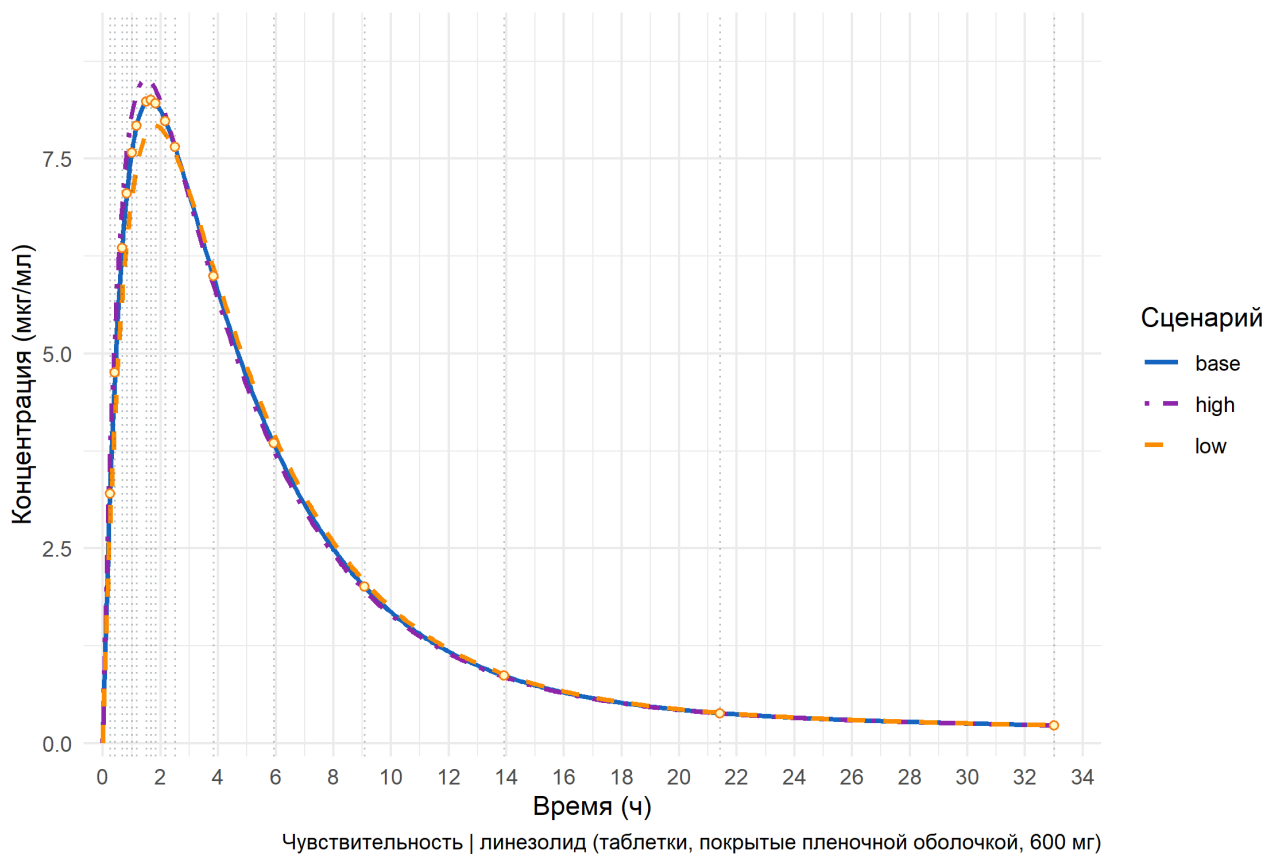
Симуляция $\pm 15\%$ KaРис. 5: Сравнение базовой фармакокинетической кривой и смоделированных кривых при вариации Ka $\pm 15\%$ (линезолид)

Таблица 6: Сводные фармакокинетические параметры при вариации дозы и Ka

Сценарий	C_{max} , (мкг/мл)	T_{max} , (ч)	AUC_{0-last} , (мкг/мл·ч)	C_{max} /База, (%)	AUC /База, (%)
Базовая (доза 600 мг)	8.2530	1.6528	59.0157	100.0	100.0
-5% дозы (570 мг)	7.8403	1.6528	56.0649	95.0	95.0
+5% дозы (630 мг)	8.6656	1.6528	61.9665	105.0	105.0
-15% Ka (замедл. абс.)	7.9277	1.8180	58.9842	96.1	99.9
+15% Ka (ускор. абс.)	8.5220	1.4875	59.0386	103.3	100.0

СВЕДЕНИЯ ОБ ИНФОРМАЦИОННО-ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ БАЗЕ

Таблица 7: Информационно-вычислительная база расчётов

Компонент	Версия
Операционная среда	Windows 10 x64
Язык программирования	R 4.5.1
Пакет расчёта размера выборки	PowerTOST 1.5.7
Пакет симуляции ФК	rxode2 5.0.1
Пакет визуализации	ggplot2 4.0.2
Дата и время расчёта	06.05.2026 10:55