# Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Кардиоприл таблетки, 20 мг (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и Моноприл® таблетки, 20 мг («Бристол-Майерс Сквибб С.Р.Л.», Италия)

*Сариев А.К.[1], Абаимов Д.А.[1], Танкевич М.В.[1], Алтынбеков С.А.[2], Джолдыгулов Г.А.[2], Серяков В.Н.[2], Будач Я.[3], Курилов О.[3]*

[1] — ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

[2] — РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» МЗ РК

[3] — АО «Химфарм», Республика Казахстан

**Резюме.** В рамках перекрёстного, однократного, открытого, рандомизированного исследования с однонедельным периодом отмывки, с двумя последовательностями была изучена биоэквивалентность двух таблетированных форм фозиноприла на 18 добровольцах (дозировка 20 мг). Образцы плазмы крови анализировали валидированным методом ВЭЖХ-МС/МС в течение 48 часов. Для анализируемых препаратов рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: $AUC_{0-t}$, $C_{max}$, $t_{max}$, $C_{max}$/AUC. 90% доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений $AUC_{0-t}$ составил 0,9393 — 1,1473 и для $C_{max}$ — 0,8861 — 1,066. По результатам исследования был сделан вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов фозиноприла.

**Ключевые слова:** кардиоприл, моноприл, фозиноприл, фозиноприлат, фармакокинетика, биоэквивалентность

**A comparative study of pharmacokinetics and bioequivalence of Cardiopril tablets 20 mg (JSC «Himfarm», Kazakhstan) and Monopril® tablets of 20 mg («Bristol-Myers Squibb SRL», Italy)**

Sariev A.K.[1], Abaimov D.A.[1], Tankevich M.V.[1], Altinbekov S.A.[2], Dzholdygulov G.A.[2], Seryakov V.N.[2], Budach Y.[3], Kurilov O.[3]

[1] — FGBNU «Scientific Center of Neurology», Moscow

[2] — State Enterprise «Republican Scientific and Practical Centre of Psychiatry, Psychotherapy and Addiction» MH RK

[3] — JSC «Himfarm» The Republic of Kazakhstan

**Abstract.** In a single-dose, two-treatment, two-period, two-sequence crossover study with a 1-week washout period was carry out the bioequivalence study of two tablet coated formulation of fosinopril that given to 18 volunteers in equal doses (20 mg). Drug blood plasma concentrations were determined by validated LC-MS method for 48 hours. There were calculated the followed parameters: $AUC_{0-t}$, $C_{max}$, $t_{max}$, $C_{max}$/AUC. 90% confidence interval for log-transformed $AUC_{0-t}$ values was 0,9393 — 1,1473 and one for log-transformed $C_{max}$ was 0,8861 — 1,066, respectively. It was made the conclusion about bioequivalence of compared fosinopril formulations.

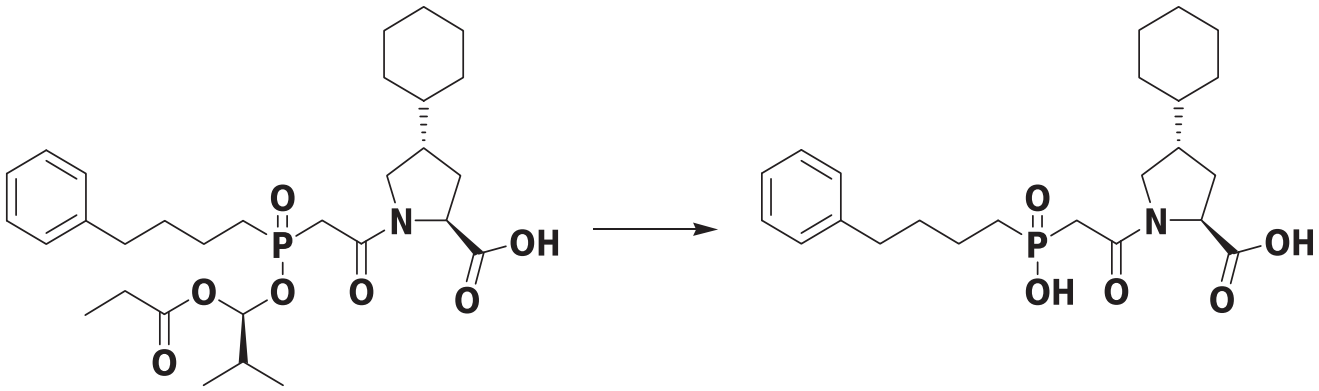
**Keywords:** cardiopril, monopril, fosinopril, fozinoprilat, pharmacokinetics, bioequivalence

Автор ответственный за переписку:

*Сариев Абрек Куангалиевич* — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакокинетики ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН; тел. +7 (903) 124-82-31; раб. адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: sarpharm@mail.ru

## Введение

Одним из представителей третьего поколения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) является фозиноприл, который является пролекарством и действует после всасывания и трансформации в активный метаболит — фозиноприлат (рис. 1), который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (95-98%) состоянии. Фозиноприл трансформируется в активный метаболит в печени и в слизистой желудочно-кишечного тракта. Широкая распространённость антигипертензивных



**Фозиноприл**
$C_{30}H_{46}NO_7P$
Мол. Масса – 563,66

**Фозиноприлат**
$C_{23}H_{34}NO_5P$
Мол. Масса – 435,49

**Рис. 1.** Структурная химическая формула фозиноприла и активного его метаболита фозиноприлата

средств и дороговизна оригинальных препаратов из группы ингибиторов АПФ обуславливает активный поиск возможностей перевода пациентов на более дешёвые и экономически выгодные варианты терапии: замена препарата внутри одного класса или между классами, замена оригинального препарата на воспроизведённый и т.д. Известно, что в клинической практике даже те препараты, которые содержат одно и то же действующее активное вещество, но разработанные различными фармкомпаниями, могут существенно отличаться по фармакологической активности. Нередко это обусловлено различием ингредиентного состава вспомогательных веществ, содержащихся в твёрдой лекарственной форме [1]. Во всём мире для подтверждения одинаковой терапевтической активности воспроизводимых препаратов проводятся исследования биоэквивалентности. При этом в качестве основного критерия выбирается достаточно «близкая» биодоступность изучаемых лекарственных средств [4, 5, 9]. В этой связи, целью настоящей работы являлось исследование биоэквивалентности воспроизведённого лекарственного препарата Кардиоприл (T — АО «Химфарм», Республика Казахстан) в сравнении с инноватором Моноприл (R — Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия).

## Материалы и методы исследования

### *Исследуемые препараты*

В качестве тест-препарата (Тест; T) использовали Кардиоприл, таблетки, содержащие 20 мг фозиноприла (производитель — АО «ХИМФАРМ», Республика Казахстан), в качестве препарата-сравнения (Референс; R) использовался препарат Моноприл, таблетки, содержащие 20 мг фозиноприла («Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л.», Италия).

### *Дизайн исследования*

Дизайн исследования соответствовал утверждённому протоколу исследования (№BEq-Fos-07-2012 от 15.05.2012 г.), а также требованиям «Надлежащей клинической практики» (GCP) [2-5, 9]. 18 здоровых волонтёров молодого возраста мужского (№=6) и женского (№=12) пола (возраст — 30,8±5,9, массы тела — 67,1±8,5) после подписания информированного согласия были направлены в клиническую базу РГКП «Республиканский научно-практический центр психиатрии, психотерапии и наркологии» МЗ РК. Там они были разделены на 2 группы случайным образом, согласно схеме рандомизации. Все участники были проверены на наличие наркотических веществ и алкоголя, кроме того, волонтёрам женского пола был проведён тест на беременность. Общий анализ крови, биохимия и ЭКГ были проведены дважды: до начала исследования и в последний визит (в конце второго этапа исследования). В оба периода исследования участники находились в исследовательском центре непрерывно в течение 48 часов. Период «отмывки» (wash-out) между этапами составлял 7 дней (1 этап — 26.06.2012 г.; 2 этап — 03.07.2012 г.). На обоих этапах исследования отбор образцов крови (5 мл) производился: до введения дозы (0 часов), и в течение 48 часов после введения препарата. Взятие образцов крови для последующего определения содержания активного метаболита фозиноприла — фозиноприлата в плазме крови осуществлялось в дискретные интервалы времени 0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 8,0; 12,0; 24,0, 36,0 и 48,0 после приёма препаратов. Перед каждым отбором крови больной находился в течение 5 минут в лежачем положении. Кровь была взята из локтевой вены (с нулевого фона до 6 часов, путём катетеризации локтевой вены) и с 12 по 48 ч одноразовыми шприцами в количестве 5-10 мл в стеклянные пробирки с добавлени-

ем гепарина. Образцы крови отстаивались в течение 15 минут в условиях комнатной температуры, затем путём центрифугирования (3000 об/мин в течение 10 минут) получали плазму крови. Плазма хранилась при температуре -24°С. Приготовление стандартных растворов фозиноприлата осуществлялось в плазме крови.

### *Аналитический метод*

Для количественного определения фозиноприлата применяли метод [10] с модификациями.

### *Растворители, реактивы и материалы*

Все реактивы, использованные в работе, имели характеристики чистоты не ниже х.ч., растворители имели маркировку HPLC-grade.

### *Приготовление образцов для анализа*

К 1 мл плазмы крови добавляли 200 мкл 1 М соляной кислоты и перемешивали на вортекс-миксере. К полученной смеси долили 5 мл диэтилового эфира и дихлорметана в соотношении 3:1 соответственно. Полученную смесь встряхивали на вортекс-миксере в течение 3 минут. После этого пробирки со смесью центрифугировали в течение 5 минут при 3000 g до полного разделения слоёв. Надосадочный органический слой осторожно декантировали, переносили в упарительную пробирку и упаривали под вакуумом при температуре 60°С. Сухой остаток растворяли в 200 мкл метанола, и полученный раствор использовали для анализа. Объём образца вводимого в петлю инжектора прибора составлял 10 мкл.

Определение концентрации фозиноприлата проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

### *Хромато-масс-спектрометрический анализ*

Анализ проводили на жидкостном хроматографе «Surveyor» производства «Thermo Fisher Scientific» (США), оснащенном насосом «Finnigan Surveyor LC Pump Plus», автосамплером «Finnigan Surveyor AS Plus» с колоночным термостатом и масс-спектрометрическим детектором «LCQ Fleet MS» (квадрупольная ионная ловушка). Масс-спектрометр работал в режиме регистрации ионов, положительно заряженных электроспреем (ESI), создаваемым напряжением в 5 кВ. Скорость потока газа-небулайзера (азота): 4 л/мин, давление на распылителе — 100 psi. Температура интерфейса капилляра составляла 300°С, температура нагревателя — 180°С. Амплитуда возбуждения на концевых электродах ловушки 0,1 В. Детектирование проводилось в режиме полного сканирования MC/MC — Full Scan $ms^2$, в диапазоне m/z 120-800. Количественное определение проводили по выбранному дочернему иону (m/z 390,1), образующемуся в результате распада молекулярного иона фозиноприлата (m/z 436,2) при нормализованной энергии соударений 70 eV (масс-спектр второго порядка для фозиноприлата представлен на рис. 2а). В качестве демпфирующего газа в ионной ловушке использовался гелий. Данные обрабатывались с помощью Xcalibur 2.1 w/Foundation 1.0.1.

Разделение осуществляли на хроматографической колонке Luna C18 Phenomenex, 5 мкм, 4,6×250 мм. Температура разделения 25°С. Элюирование осуществляли в изократическом режиме. Подвижная фаза состояла из двух растворов: 10 мМ ацетат аммония (раствор А) и ацетонитрил — 10 мМ ацетат аммония (90:10) (раствор Б), взятых в соотношении 30%:70% соответственно. Скорость потока подвижной фазы 0,7 мл/мин. Объём пробы 10 мкл. Время анализа единичного образца составляло 6±0,5 минут. На рис. 2б, 2в и 2г представлены хроматограммы экстрактов бланковой (интактной) плазмы крови, плазмы, содержащей фозиноприлат в концентрации 31,2 и 125 нг/мл соответственно.

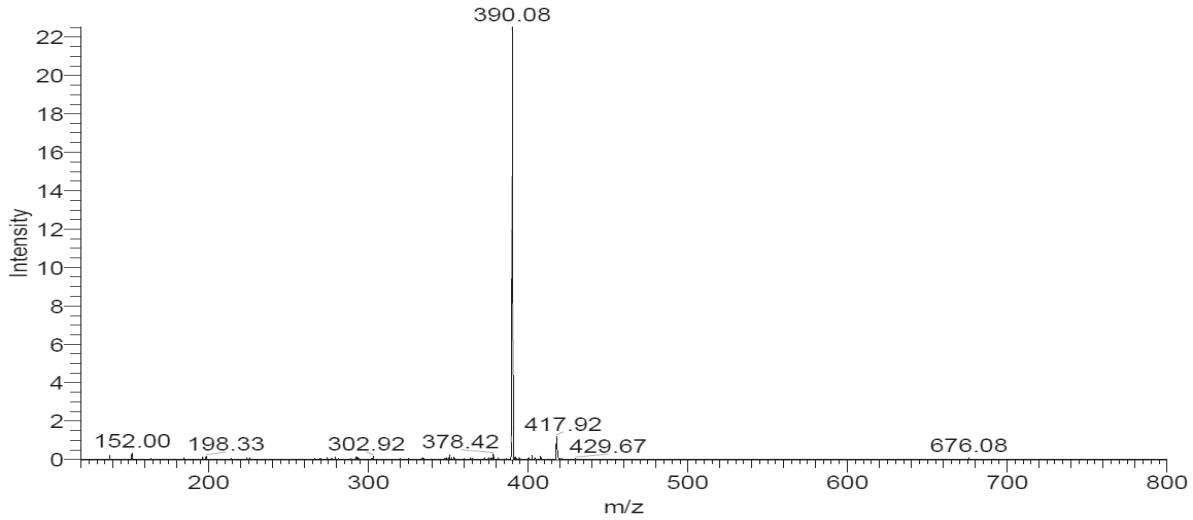



**Рис. 2а.** Масс-спектр фозиноприлата

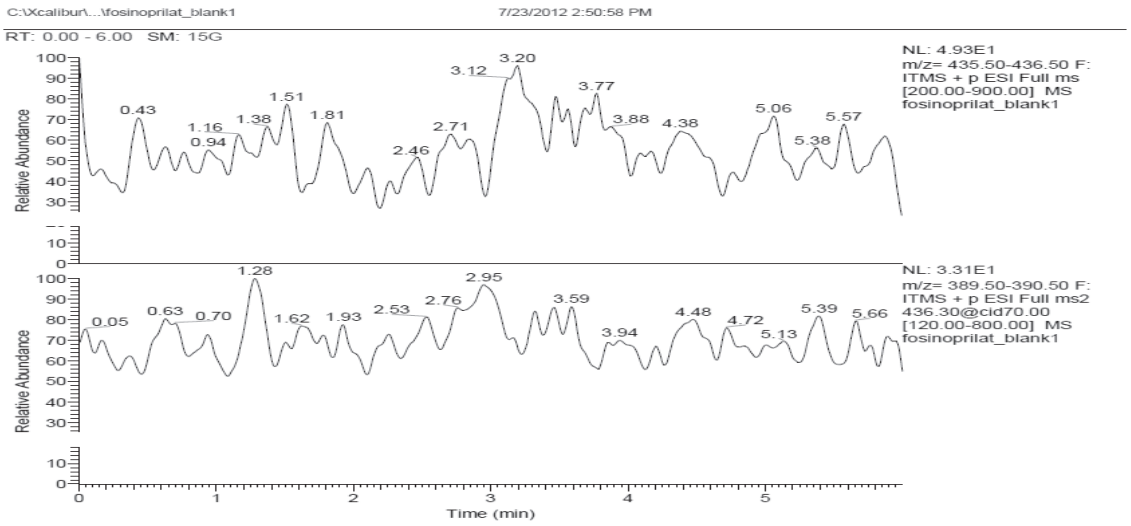



**Рис. 2б.** Хроматограмма интактной плазмы крови

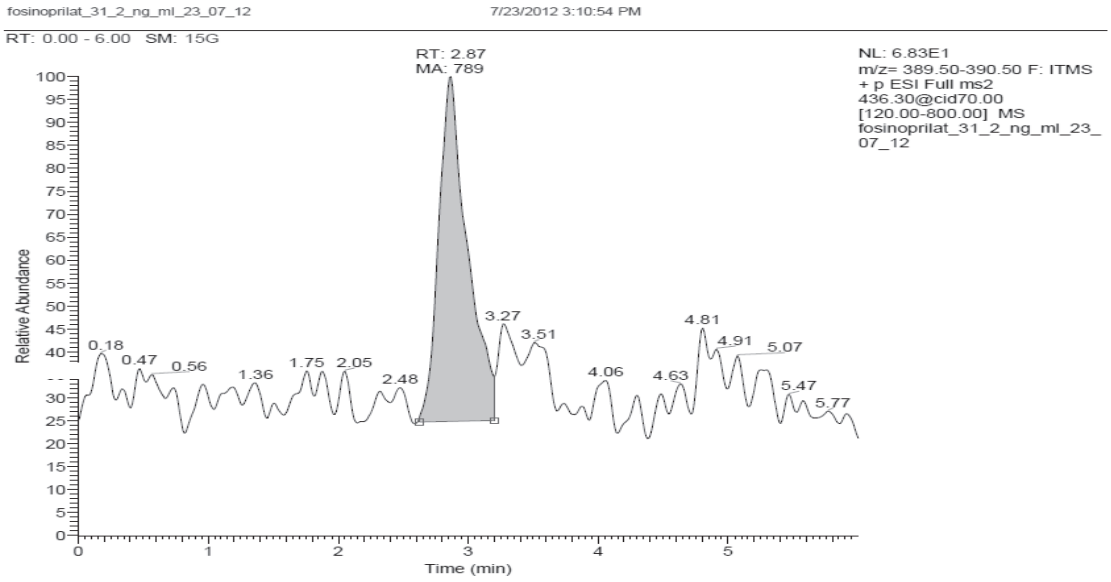



**Рис. 2в.** Хроматограмма экстракта плазмы крови, содержащей 31,2 нг/мл фозиноприлата. Пик с RT 2,87 мин — пик фозиноприлата

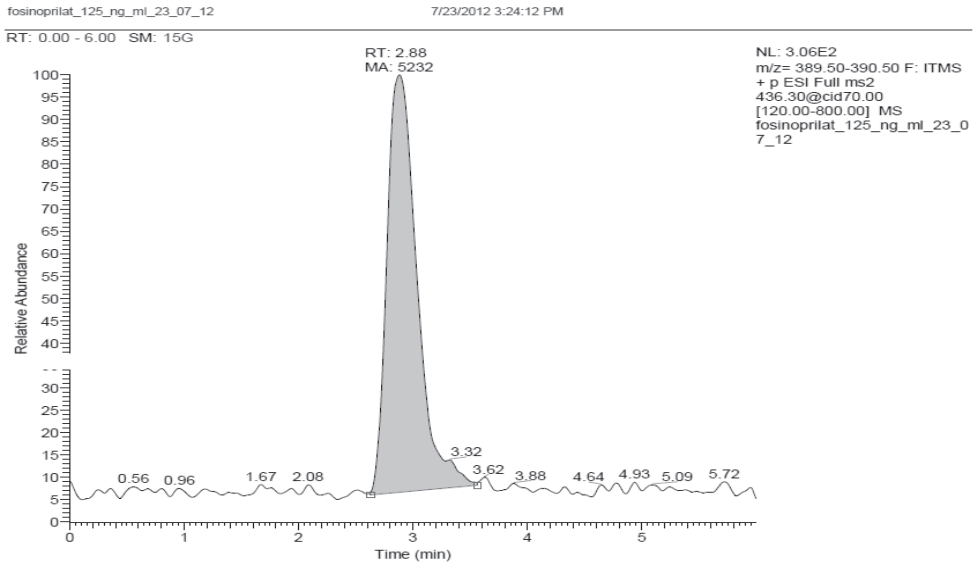



**Рис. 2г.** Хроматограмма экстракта плазмы крови, содержащей 125 нг/мл фозиноприлата. Пик с RT 2,07 мин — пик фозиноприлата

### *Количественный анализ*

Количественный анализ проводили методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения «Quan Browser» компании «Termo Fisher Scientific». Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы с добавками известных количеств стандарта определяемого соединения. Для построения калибровочной кривой и расчёта процента извлечения анализируемого соединения из биоматериала готовили рабочий стандартный раствор фозиноприлата в метаноле — 1 мг/мл. Из него далее методом последовательных разведений готовили серию стандартных растворов фозиноприлата в 50%-ном водном метаноле с концентрациями: 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2 и 15,6 нг/мл. Модельные растворы фозиноприлата в плазме крови (для построения внутренней калибровочной кривой) готовили в аналогичных концентрациях. Калибровочная зависимость (рис. 3) была линейной в изучаемом диапазоне концентраций. График описывался линейным уравнением Y = 63,4706×X, где Y — площадь пика в условных единицах интегрирования; X — концентрация фозиноприлата, нг/мл. Концентрация фозиноприлата рассчитывалась по формуле: $C_{fosinoprilate}$=0,015755×S, где $C_{fosinoprilate}$ —концентрация фозиноприлата (нг/мл), S — площадь пика в условных единицах интегрирования. Коэффициент корреляции составил 0,9974, что соответствует удовлетворительной аппроксимации [8]. Предел количественного обнаружения в плазме составил 15,6 нг/мл.

Прецизионность и правильность методики оценивали по трём концентрационным уровням рабочих стандартных растворов фозиноприлата после 6 определений каждого уровня. Полученные данные представлены в табл. 1.1 и 1.2. Для концентрации 31,25 нг/мл ошибка метода не превышала 15%.

Точность и воспроизводимость выражалась в виде коэффициента вариации (%C.V.) для каждой серии образцов согласно уравнению:

$$\frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$$

*где* *SD — стандартное отклонение серии определений;*
$\bar{x}$ *— среднее арифметическое значение полученных концентраций.*

Воспроизводимость измерялась, как процент отклонения (% dev.) от теоретического значения по формуле:

$$\frac{\bar{x} - \bar{\mu}}{\bar{\mu}} \times 100\%$$

*где* $\bar{x}$ *— среднее арифметическое значение полученных концентраций;*
$\bar{\mu}$ *— теоретическая концентрация.*

### *Метрологическая характеристика среднего результата*

$\bar{x}$ *— среднее арифметическое значение полученных концентраций*;
SD — *стандартное отклонение*;
$S_{\bar{x}}$ *— стандартное отклонение среднего результата*;
$\Delta\bar{x}$ *— полуширина доверительного интервала (P=0,95)*;
$\varepsilon$% *— ошибка среднего результата*.

### *Точность в течение рабочего дня*

Каждый из образцов, предназначенных для контроля качества, анализировали в течение 1 рабочего дня (по 6 определений до исследования, во время исследования и после исследования).

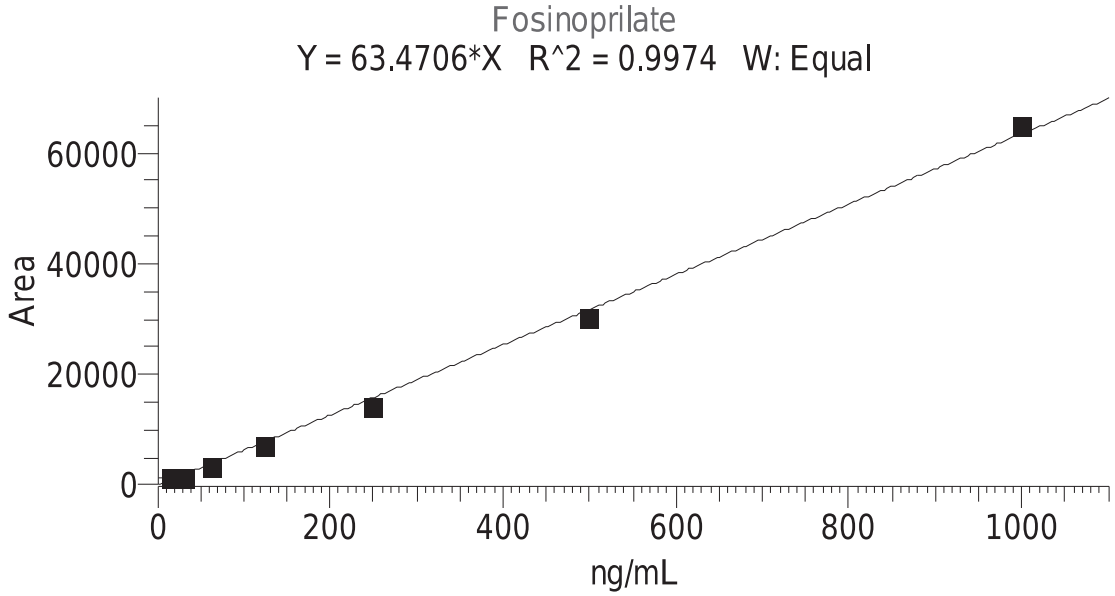



**Рис. 3.** Калибровочная кривая зависимости концентрации фозиноприлата от площади хроматографических пиков

*Таблица 1.1*

**Точность количественного определения фозиноприлата в течение рабочего дня:**

| Концентрация нг/мл | %C.V. | %dev | n |
|---|---|---|---|
| 31,25 | 10,79 | 0,94 | 6 |
| 125,00 | 3,78 | 0,77 | 6 |
| 500,00 | 4,42 | 4,84 | 6 |
| Предел количественного определения — 15,6 нг/мл | | | |

Для 31,25 нг/мл средняя точность составила 10,79%C.V. и 0,94%dev. Остальные пробы с концентрациями 125 и 500 нг/мл имели точность от 3,78 до 4,42 %C.V. Воспроизводимость колебалась от 0,77 до 4,84% dev. Результаты представлены в таблице 1.1. Метрологические характеристики разработанной методики представлены в табл. 1.2. Относительная ошибка определения фозиноприлата не превышала 10%.

**Степень извлечения:** Расчёт степени извлечения фозиноприлата проводили с использованием площадей пиков водно-метанольных растворов стандарта препарата и площадей пиков, полученных при хроматографировании экстрактов образцов бланковой плазмы крови (плацебо) с добавкой препарата. В 1,0 мл бланковой плазмы вносилась добавка стандартных растворов фозиноприлата с таким расчётом, чтобы конечная концентрация препарата в плазме составляла 31;25, 125 и 500 нг/мл. Эти растворы тщательно перемешивались на вибромиксере типа «Вортекс». Затем к пробам добавлялась 1 М соляная кислота в количестве 200 мкл. К подкисленной плазме крови доливали экстракционную смесь — эфир:дихлорметан (3:1) и встряхивали на вортексе в течение 3 минут. Затем смесь центрифугировали при 3000 r.p.m. для разделения слоёв. Верхний органический надосадочный слой осторожно декантировали и переносили в упарительную пробирку. Супернатант упаривали досуха под вакуумом при 60$^0$C, сухой остаток растворяли в 200 мкл 50%-ного водного метанола. 10 мкл полученного раствора вводили в хроматограф. Данную процедуру экстракции фозиноприлата с концентрациями 31,25; 125 и 500 нг/мл в плазме повторили трёхкратно для каждой из концентраций. Полученные значения степени извлечения для трёх параллельных экспериментов для концентрации фозиноприлата 31,25; 125 и 500 нг/мл в плазме представлены в таблице 1.3.

Было установлено, что степень экстракции фозиноприлата (среднее из 3-х определений на точку, в %,%) в данных условиях составила: 82,5 ± 3,6%. (см. табл. 1.3).

Содержание фозиноприлата в анализируемых образцах определяли по формуле:

$$C_x = \frac{C \times V_1}{V_2}$$

*где* $C$ *— концентрация вещества, найденная по калибровочной кривой;*
$V_1$ *— объём растворителя сухого остатка;*
$V_2$ *— объём плазмы крови взятый для анализа.*

### *Статистическая обработка полученных результатов*

Полученные экспериментальные данные подвергнуты математической статистической обработке с помощью программы «Statistica v.6.0». В табл. 2. приведены средние арифметические значения ($\bar{x}$), соответствующие им стандартные отклонения (SD) и стандартные ошибки среднего значения ($S_{\bar{x}}$), коэффициенты вариации (C.V.%). Расчёт фармакокинетических параметров анализируемых препаратов был проведён с использованием модельно-независимого метода. В работе кроме ($\bar{x}$) и (SD) приведены коэффициенты вариации (C.V.%) и размах — непараметрический параметр статистики (разность между максимальным и минимальным значениями ряда). Оценка биоэквивалентности проводилась применительно к параметрам $AUC_{0\text{-}t}$, $C_{max}$ (натуральные и логарифмически преобразованные данные) с использо-

*Таблица 1.2*

**Метрологические характеристики методики определения фозиноприлата в плазме крови**

| Взято | Найдено (мкг/мл) | | | | | | $\bar{x}$ | SD | $S_{\bar{x}}$ | $\Delta\bar{x}$ | $\varepsilon$% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **31,25** | 33,62 | 30,46 | 33,95 | 32,97 | 32,52 | 32,05 | 32,59 | 1,26 | 0,92 | 2,36 | 7,23 |
| **125,00** | 124,81 | 123,60 | 127,93 | 121,39 | 123,04 | 121,88 | 123,78 | 2,38 | 1,73 | 4,44 | 3,59 |
| **500,00** | 499,7 | 523,8 | 493,1 | 485,8 | 510,2 | 496,2 | 501,5 | 13,57 | 10,36 | 26,61 | 5,31 |

*Таблица 1.3*

**Определение степени экстракции фозиноприлата из плазмы крови**

| Взято (нг/мл) | Найдено (%) | | | Среднее значение | Стандартная ошибка | Стандартное отклонение |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **31,2** | 83,3 | 85,7 | 78,6 | 82,5 | 2,6 | 3,6 |
| **125,0** | 78,2 | 80,1 | 84,5 | 80,9 | 1,9 | 3,2 |
| **500,0** | 76,9 | 81,4 | 78,7 | 79,0 | 1,3 | 2,3 |
| | | | | 82,5 | 2,3 | 3,6 |

ванием методов параметрической статистики. В табл. 3 представлены результаты работы анализа вариации ANOVA для различных показателей биоэквивалентности ($lnAUC_{0-t}$, $lnC_{max}$). Условием применения является предположение о нормальном распределении изучаемого показателя. Нулевая гипотеза: между средними значениями показателей биоэквивалентности тест- и референс- препарата отсутствуют статистически значимые различия. В качестве источников вариации изучаются межиндивидуальные различия (испытуемые), последовательность получения препаратов и различия между препаратами. Полученные значения сравниваются со значением остаточной вариации с учётом числа степеней свободы (DF). Результаты сравнения отражены в столбце F табл. 4. Для установления статистически значимых различий между средними значениями показателя биоэквивалентности сравниваемых препаратов значение F для строки «препарат» должно превзойти соответствующее табличное значение (таблица критерия Фишера для числа степеней свободы (1, n-2) и выбранного уровня значимости α). В нашем случае, для 18 добровольцев табличное значение F критическое равно 4,49 для 5% уровня значимости. Если рассчитанное значение F превосходит табличное значение, нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий между средними значения данного показателя биоэквивалентности может быть отброшена, а различия признаны статистически значимыми на соответствующем уровне значимости.

Рассчитывали парные критерии Стьюдента в предположении отсутствии влияния периода получения препарата и нормального распределения изучаемого показателя. Гипотеза биоэквивалентности принималась, когда 90% доверительный интервал для отношения среднего значения ($\mu_T/\mu_R$) логарифмически преобразованных данных AUC составлял $0,8<\mu_T/\mu_R<1,20$ и для $C_{max}$ $0,7<\mu_T/\mu_R<1,43$. Границы, этих интервалов, рассчитывались при помощи дисперсионного анализа ANOVA. Расчет 90% доверительных интервалов проводили с использованием программы Bioeqv [6].

## Результаты и их обсуждение

На рис. 4 — представлены усреднённые фармакокинетические кривые фозиноприлата в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток Кардиоприл и Моноприл®, где анализируемое лекарственное вещество определяется на протяжении 48 часов.

Сравнительный анализ основных фармакокинетических параметров (табл. 2) фозиноприлата после однократного приёма 20 мг таблеток Кардиоприл и Моноприл® показал, что изучаемые препараты почти с одинаковой скоростью всасываются из желудочно-кишечного тракта (параметр $C_{max}/AUC_{0\to t}$ — для Т составил 0,089±0,016; для Р — 0,095±0,020 $ч^{-1}$; $\bar{x}$±SD). Время достижения максимальной концентрации ($t_{max}$) составило в среднем для Т — 3,22±0,55 и для Р — 3,39±0,61 час, соответственно. При этом средняя максимальная концентрация фозиноприлата, определяемая в плазме крови добровольцев ($C_{max}$), составила для препарата Кардиоприл — 357,65±135,73 нг/мл и для Моноприл® —364,62±117,58 нг/мл.

Индивидуальный анализ основного параметра, характеризующего степень и скорость всасывания действующего вещества из лекарственной формы — $AUC_{0\to t}$ указывает на значительную вариабельность данного параметра (размах для препарата Кардиоприл составил 5923,62 и для препарата Моноприл® — 6638,93 нг/мл×ч).

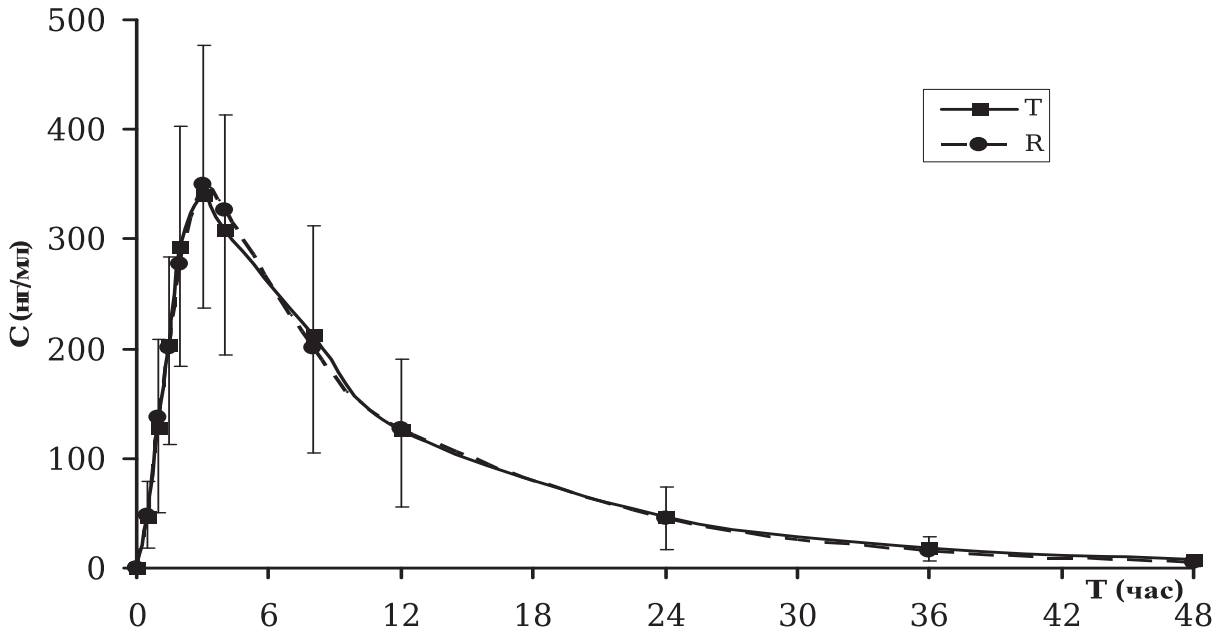



**Рис. 4.** Усреднённые кинетические кривые фозиноприлата в плазме крови добровольцев после однократного приема таблеток КАРДИОПРИЛ (Т) и таблеток МОНОПРИЛ (R): (n=18; ±SD)

*Таблица 2*

**Фармакокинетические параметры фозиноприлата у добровольцев после однократного приема 20 мг Кардиоприла (T) и Моноприла® (R)**

| | $AUC_{0-t}$ (мкг/мл×ч) | | $C_{max}$ (мкг/мл) | | $T_{max}$ (ч) | | $C_{max}/AUC$ ($ч^{-1}$) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | T | R | T | R | T | R | T | R |
| $\bar{x}$ | 4194,74 | 4142,84 | 357,65 | 364,62 | 3,22 | 3,39 | 0,089 | 0,095 |
| SD | 1753,74 | 1884,20 | 135,73 | 117,58 | 0,55 | 0,61 | 0,016 | 0,020 |
| $S_{\bar{x}}$ | 413,62 | 444,39 | 32,01 | 27,73 | 0,13 | 0,14 | 0,004 | 0,005 |
| C.V.% | 41,8 | 45,5 | 37,9 | 32,2 | 17,0 | 17,9 | 18,5 | 20,5 |
| Размах | 5923,62 | 6638,93 | 562,50 | 475,50 | 2,000 | 2,000 | 0,05834 | 0,07291 |

*Таблица 3*

**90% доверительные интервалы отношения средних значений ($\mu_T/\mu_R$) $AUC_{0-t}$, $C_{max}$ (логарифмически преобразованные данные), полученные на основе дисперсионного анализа (ANOVA)**

| Параметр | Нижнее значение | Среднее значение | Верхнее значение |
|---|---|---|---|
| $AUC_{0-t}$ | 0,93927 | 1,0701 | 1,14729 |
| $C_{max}$ | 0,88613 | 0,9956 | 1,06612 |

*Таблица 4*

**Результаты дисперсионного анализа фармакокинетических параметров (ln $AUC_{0-t}$ и ln $C_{max}$), определяющих биодоступность фозиноприлата из таблеток**

**ln $AUC_{0-t}$**

| Источник вариации | SS | DF | MS | F |
|---|---|---|---|---|
| Препарат | 0,013 | 1 | 0,013 | 0,42558 |
| Последовательность | 0,004 | 1 | 0,004 | 0,13268 |
| Испытуемые | 7,997 | 17 | 0,470 | 15,92580 |
| Остаточная вариация | 0,473 | 16 | 0,030 | - |
| Общая вариация | 8,486 | 35 | - | - |

**ln$C_{max}$**

| Источник вариации | SS | DF | MS | F |
|---|---|---|---|---|
| Препарат | 0,007 | 1 | 0,007 | 0,28832 |
| Последовательность | 0,004 | 1 | 0,004 | 0,15250 |
| Испытуемые | 4,511 | 17 | 0,265 | 10,51495 |
| Остаточная вариация | 0,404 | 16 | 0,025 | - |
| Общая вариация | 4,926 | 35 | - | - |

**Примечания:** *SS – сумма квадратов отклонений; MS – средний квадрат; DF – число степеней свободы; F – рассчитанное значение F-критерия Фишера (при уровне значимости $\alpha$=5%).*

Среднее значение $AUC_{0-t}$ для тест-препарата составило 4194,74±1753,74 и для референс—препарата — 4142,84±1884,20 нг/мл×ч. Относительная биодоступность таблеток Кардиоприл по отношению к таблеткам Моноприл®, определяемая отношением соответствующих значений $AUC_{0-t}$, составила в среднем 1,0701±0,3166 (усреднённые данные на основании точечных индивидуальных оценок). Доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений $AUC_{0-t}$ составил 0,9393–1,1473. Степень биодоступности, определяемая отношением соответствующих значений $C_{max}$, составила 0,9956±0,2401, а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений $C_{max}$ — 0,8861 — 1,066 (табл. 3). Полученные доверительные интервалы лежат, в установленных «Рекомендациями», пределах, что говорит в пользу биоэквивалентности исследуемых препаратов [5].

Дисперсионный анализ также показал, что 2 источника вариации, учитываемых при установлении биоэквивалентности, т.е. «препараты» и «испытуемые» в дисперсионных отношениях F для этих факторов не превосходят табличное значение (табл. 4).

Следует подчеркнуть, что для установления статистически значимых различий между средними значениями показателя биоэквивалентности сравниваемых препаратов значение F для строки «препарат» должно превзойти соответствующее табличное значение (таблица критерия Фишера для числа степеней свободы (1, n-2) и выбранного уровня значимости α). В нашем случае, для 18 пациентов табличное значение F критическое равно 4,49 для P=0,95. Рассчитанное значение F не превосходит табличное значение (для параметра ln$AUC_{0-t}$ F = 0,42558 и для ln $C_{max}$ F = 0,28832). Следовательно, нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий между средними значениями данного показателя биоэквивалентности подтверждается, а различия не признаются статистически значимыми на соответствующем уровне значимости. Из результатов исследования относительной биологической доступности двух препаратов следует, что исследуемый препарат Кардиоприл, таблетки 20 мг, производства АО «ХИМФАРМ», Республика Казахстан является *биоэквивалентным* препарату сравнения Моноприл®, таблетки 20 мг, производства «Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л.», Италия.

## Выводы

1. Таблетки Кардиоприл с фармакокинетической позиции являются биоэквивалентным к таблеткам Моноприл®.

2. Результаты сравнительного фармакокинетического исследования позволяют утверждать, что Кардиоприл и Моноприл® имеют одинаковую эффективность и переносимость.

3. С учётом основных положений доказательной медицины и фармации целесообразность проведения генерической замены препарата Моноприл® препаратом Кардиоприл является обоснованной.

**Литература**


1. *Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К.* Значение показателей терапевтической эквивалентности при замене оригинального препарата на воспроизведенный на примере фозиноприла. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2011; 7(4): 431-436.
2. Надлежащая клиническая практика, основные положения, СТ РК 1616-2006, Астана, 2006; 68.
3. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р.52379-2005, Москва, 2005; 26.
4. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Москва, 2008; 32.
5. Проведение надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в республике Казахстан, Астана, под ред. Сариева А.К., 2007; 44.
6. *Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б.* Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. Москва, Издательство РАМН, 2003; 208.
7. *Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Нечаева Е.Б., Милкина С.Е.* Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов. // Фармакокинетика и фармакодинамика, 2012: № 1; 43-49.
8. *Сычёв К.С.* Практическое руководство по жидкостной хроматографии. 2010; с. 216.
9. Handbook For Good Clinical Research Practice (GCP): guidance for implementation, Printed in France, 2005; 132.
10. *Jemal M., Mulvana D.E.* Liquid chromatographic—electrospray tandem mass spectrometric method for the simultaneous quantitation of the prodrug fosinopril and the active drug fosinoprilat in human serum. // Journal of Chromatography B, 739 (2000); 255—271.