

Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Кардиоприл и Моноприл®

Сариев А.К.¹, Абаимов Д.А.¹, Ширяева М.В.¹, Прохоров Д.И.¹, Алтынбеков С.А.²,
Джолдыгулов Г.А.², Серяков В.Н.², Будац Я.М.³, Курилов О.³

¹ — ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва, Россия

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

³ — АО «Химфарм», 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

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 распространенность антигипертензивных средств и дороговизна оригинальных препаратов из группы ингибиторов АПФ обуславливает активный поиск возможностей перевода пациентов на более дешевые 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 ингредиентов состава вспомогательных веществ, содержащихся в твёрдой лекарственной форме [1]. Во всём мире для подтверждения одинаковой те-

рапевтической 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 (Т — 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; Т) использовали Кардиоприл, таблетки, содержащие 20 мг фозиноприла (производитель фирма АО «ХИМ-ФАРМ», Республика Казахстан), в качестве препарата-сравнения (Референс; R) использовался препарат Моноприл, таблетки, содержащие 20 мг фозиноприла (фирма «Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л.», Италия.).

Дизайн исследования

Дизайн исследования соответствовал утвержденному протоколу исследования (№ ВЕq-Fos-07-2012 от 15.05.2012г.), а также требованиям «Надлежащей клинической практики» (GCP) [2-

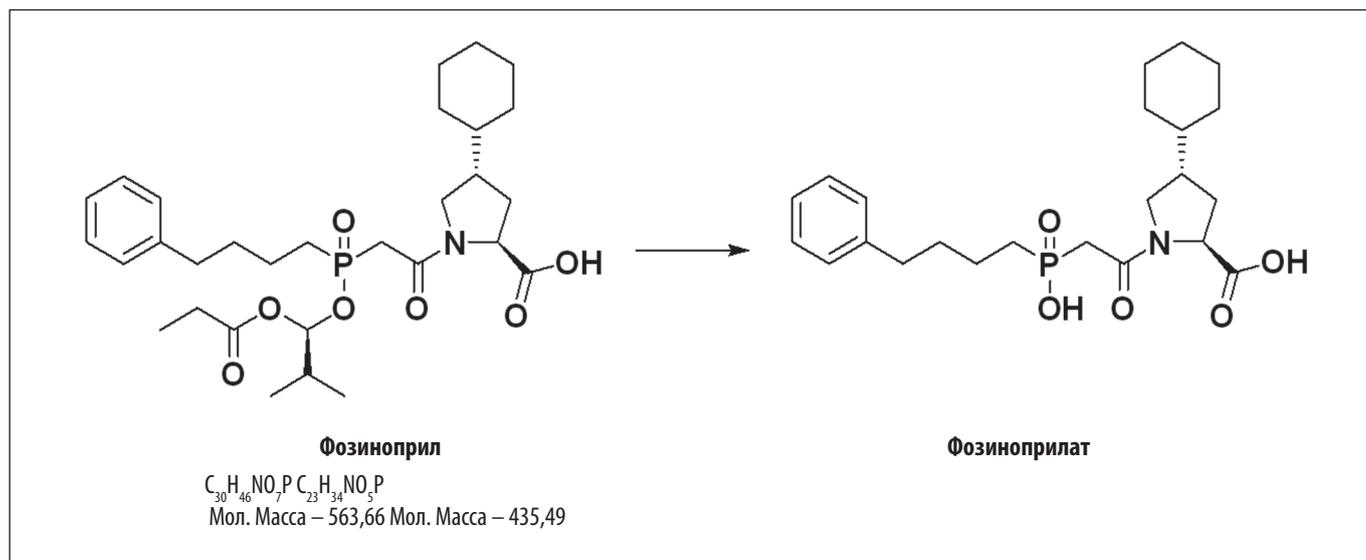


Рис. 1. Структурная химическая формула фозиноприла и активного его метаболита фозиноприлата

5, 9]. 18 здоровых волонтеров молодого возраста мужского (n=6) и женского (n=12) пола (возраст — $30,8 \pm 5,9$, массы тела — $67,1 \pm 8,5$) 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, волонтерам женского пола был проведен 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; 2 этап — 03.07.2012). 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 приема 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, путем катетеризации локтевой вены) и с 12 по 48 ч. одноразовыми шприцами в количестве 5-10 мл в стеклянные пробирки с добавлением 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 $-24^{\circ}C$. 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 слоев. Надосадочный органический слой осторожно декантировали, переносили в упарительную пробирку и упаривали под вакуумом при температуре $60^{\circ}C$. 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), оснащённом 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°C, температура нагревателя — 180°C. Амплитуда возбуждения на концевых электродах ловушки 0,1 В. Детектирование проводилось в режиме полного сканирования МС/МС — Full Scan ms^2 , в диапазоне m/z 120-800. Количественное определение проводили по выбранному дочернему иону (m/z 390,1), образуемому 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°C. Элюирование осуществляли в изократическом режиме. Подвижная фаза состояла из двух растворов: 10 mM ацетат аммония (раствор А) и ацетонитрил — 10 mM ацетат аммония (90:10) (раствор Б), взятых в соотношении 30%:70% соответственно. Скорость потока подвижной фазы 0,7 мл/мин. Объем

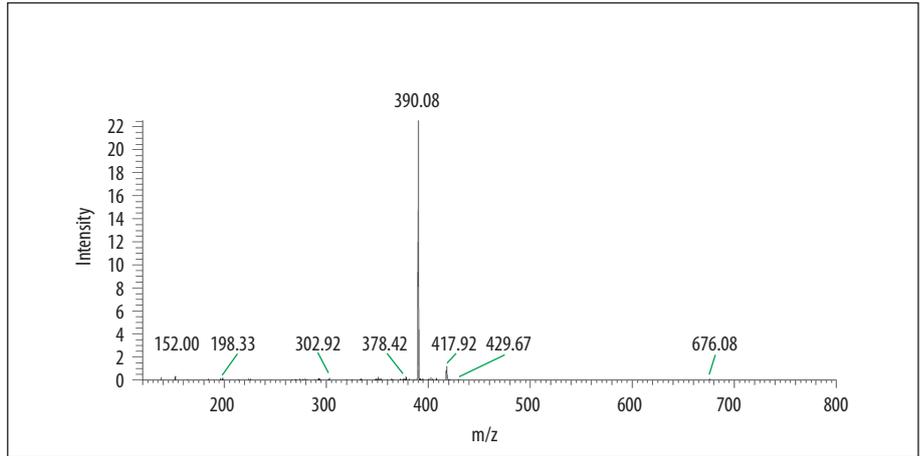


Рис. 2а. Масс-спектр фозиноприлата

пробы 10 мкл. Время анализа единичного образца составляло $6 \pm 0,5$ минут. На рис. 2б, 2в и 2г представлены хроматограммы экстрактов blankовой (интактной) плазмы крови, плазмы, содержащей фозиноприлат в концентрации 31,2 и 125 нг/мл соответственно.

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 расчета процента извлечения анализируемого соединения из биоматериала готовили рабочий стандартный раствор фозиноприлата в метаноле — 1 мг/мл. Из него далее методом по-

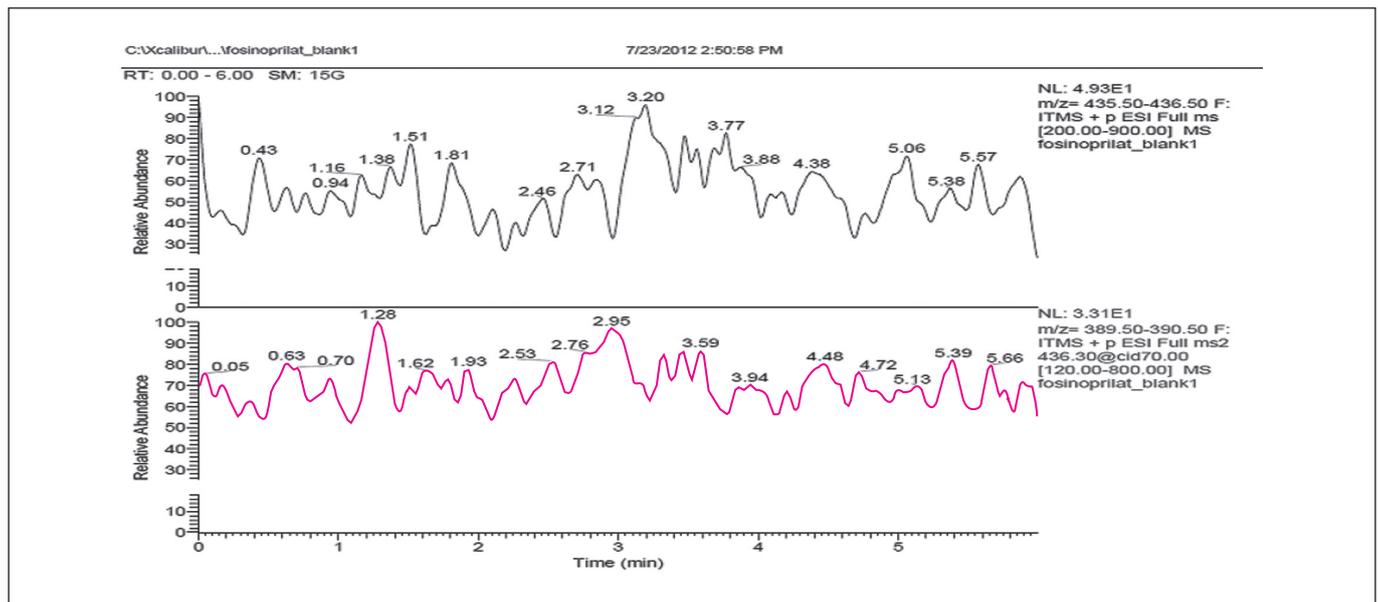


Рис. 2б. Хроматограмма интактной плазмы крови

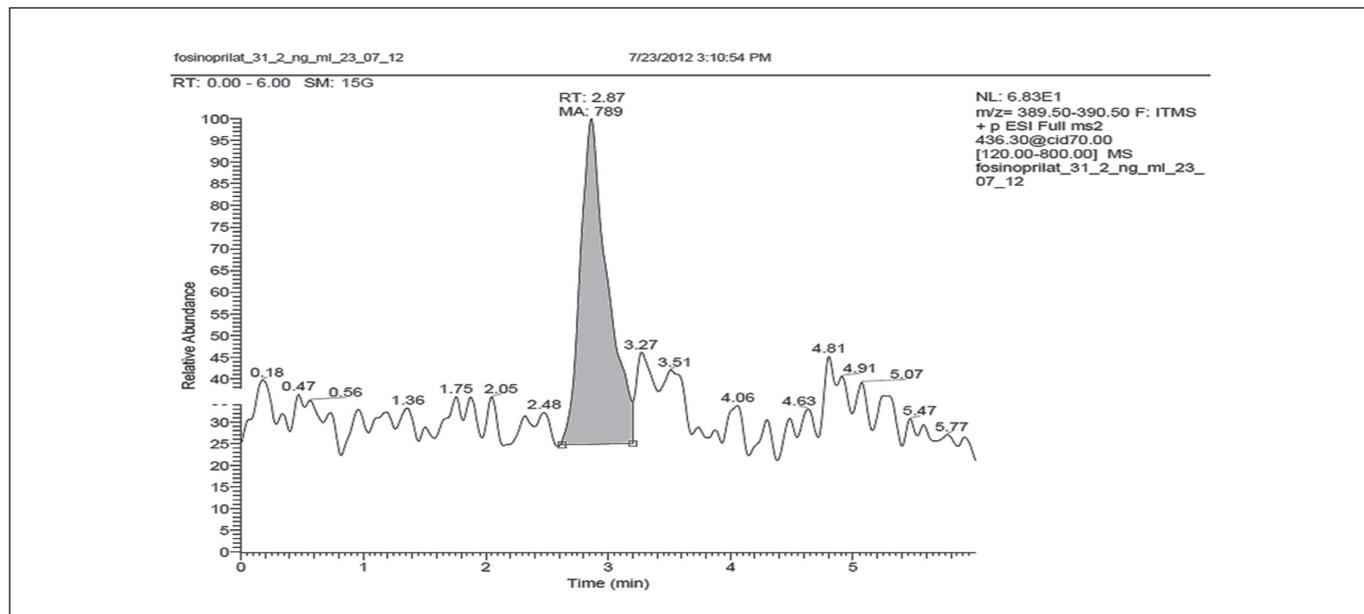


Рис. 2в. Хроматограмма экстракта плазмы крови содержащей 31,2 нг/мл фозиноприлата
Пик с RT 2,87 мин — пик фозиноприлата

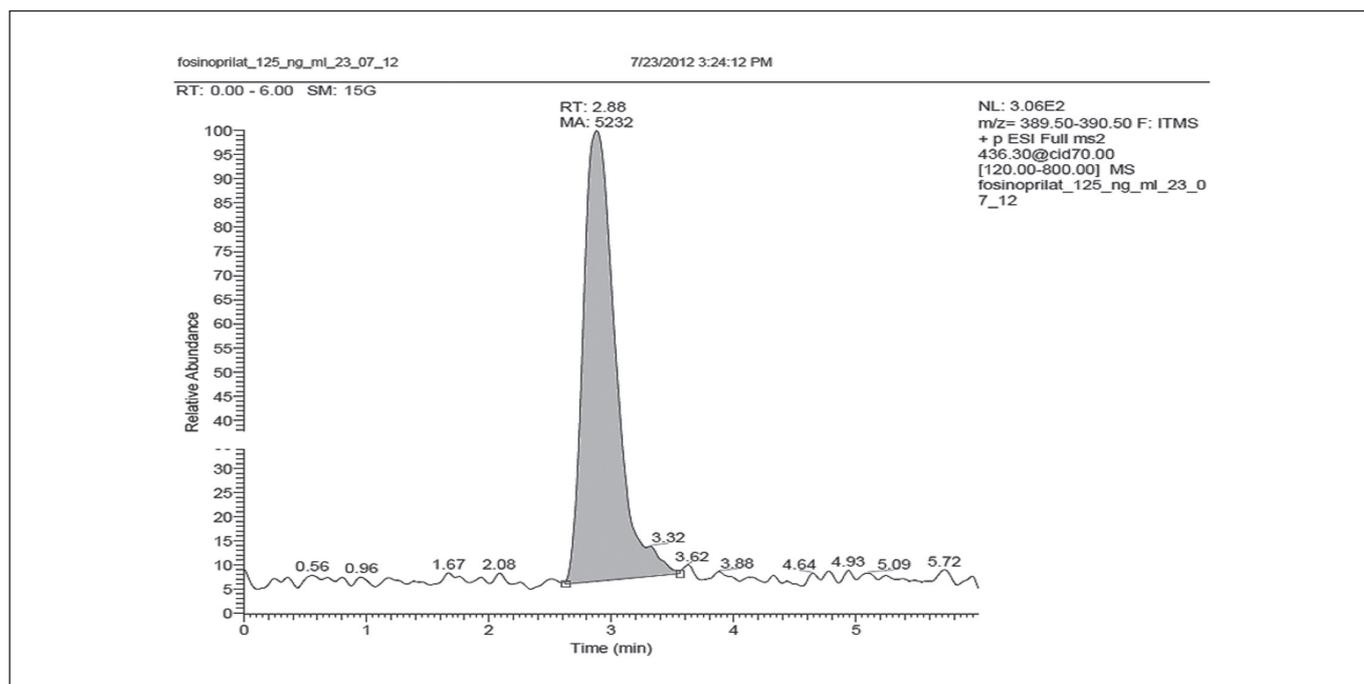


Рис. 2г. Хроматограмма экстракта плазмы крови, содержащей 125 нг/мл фозиноприлата
Пик с RT 2,07 мин — пик фозиноприлата

следовательных 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 ли-

нейным уравнением $Y = 63,4706 \times X$, где Y — площадь пика в условных единицах интегрирования; X — концентрация фозиноприлата, нг/мл. Концентрация фозиноприлата рассчитывалась по формуле: $C_{\text{fosinoprilate}} = 0,015755 \times S$, где $C_{\text{fosinoprilate}}$ — 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 трем концентрационным уровням рабочих стандартных растворов фозиноприлата после 6 определений каждого уровня. Полученные данные представлены в табл. 1 и 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 следующему уравнению:

$$\frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%, \text{ где}$$

SD — стандартное отклонение серии определений;

\bar{x} — среднее арифметическое значение полученных концентраций.

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

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

\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_x — стандартное отклонение среднего результата;

$\Delta\bar{x}$ — полуширина доверительного интервала ($p=0,95$);

E% — 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).

Для 31,25 нг/мл средняя точность составила 10,79%С.V. и 0,94%dev. Остальные пробы с концентрациями 125 и 500 нг/мл имели точность от 3,78 до 4,42%С.V. Воспроизводимость колеба-

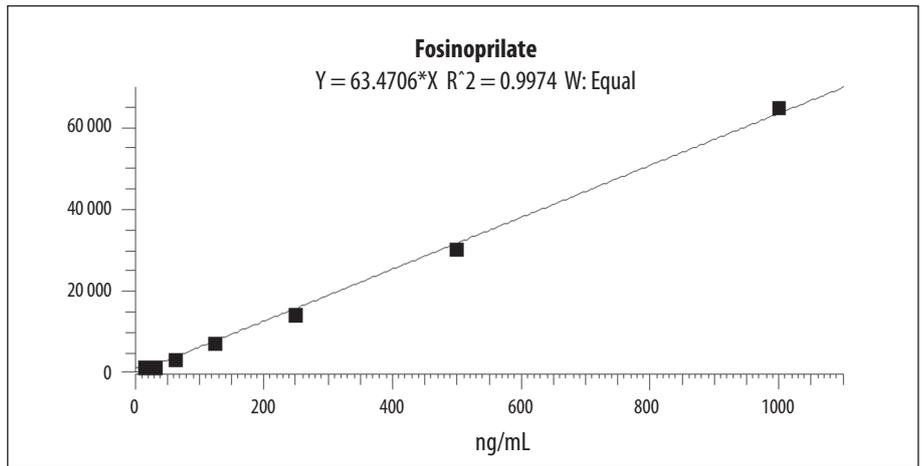


Рис. 3. Калибровочная кривая зависимости концентрации фозиноприлата от площади хроматографических пиков

Таблица 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			

лась от 0,77 до 4,84 % dev. Результаты представлены в табл. 1. Метрологические характеристики разработанной методики представлены в табл. 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 расчетом, 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 г.р.м. для разделения слоев. Верхний органический надосадочный слой осторожно декантировали и переносили в упарительную пробирку. Супернатант упаривали досуха под вакуумом при 60°C, сухой остаток растворяли в 200 мкл 50%-ного водного метанола. 10 мкл полученного раствора вводили в хроматограф. Данную процедуру экстракции

Таблица 2

Метрологические характеристики методики определения фозиноприлата в плазме крови

Взято	Найдено (нг/мл)						\bar{x}	SD	Sx	Δx	ε%
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

фозиноприлата с концентрациями 31,25; 125 и 500 нг/мл в плазме повторили трехкратно для каждой из концентраций. Полученные значения степени извлечения для трех параллельных экспериментов для концентрации фозиноприлата 31,25; 125 и 500 нг/мл в плазме представлены в таблице 3.

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

Содержание фозиноприлата в анализируемых образцах определяли по формуле:

$$C_x = \frac{C \times V_1}{V_2}, \text{ где}$$

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_x), коэффициенты вариации (C.V.%). Расчет фармакокинетических параметров анализируемых препаратов был проведен 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-t} , C_{max} (натуральные и логарифмически преобразованные данные) с использованием методов параметрической статистики.

В табл. 3 представлены результаты работы анализа вариации ANOVA для различных показателей биоэквивалентности ($\ln AUC_{0-t}$, $\ln C_{max}$). 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 учетом числа степеней свободы (DF). Результаты сравнения отражены в столбце F табл. 6. 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 значениями 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 ин-

Таблица 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

тервал для отношения среднего значения (mT/mR) 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 усредненные 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 фармако-

для Т — $3,22 \pm 0,55$ и для R — $3,39 \pm 0,61$ час, соответственно. При этом средняя максимальная концентрация фозиноприлата, определяемая в плазме крови добровольцев (C_{max}), составила для препарата Кардиоприл — $357,65 \pm 135,73$ нг/мл и для Моноприл — $364,62 \pm 117,58$ нг/мл.

Индивидуальный анализ основного параметра, характеризующего степень и скорость всасывания действующего вещества из лекарственной формы — AUC_{0-t} указывает на значительную вариабельность данного параметра (размах для препарата Кардиоприл составил 5923,62 и для препарата Моноприл — 6638,93 нг/мл×ч). Среднее значение AUC_{0-t} для тест-препарата составило $4194,74 \pm 1753,74$ и для референс-препарата — $4142,84 \pm 1884,20$ нг/мл×ч. Относительная биодоступность таблеток Кардиоприл по отношению

к таблеткам Моноприл, определяемая отношением соответствующих значений AUC_{0-t} , составила в среднем $1,0701 \pm 0,3166$ (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 $0,9956 \pm 0,2401$, а доверительный интервал для логарифмически преобразованных значений C_{max} — 0,8861-1,066 (табл. 5). Полученные доверительные интервалы лежат, в установленных

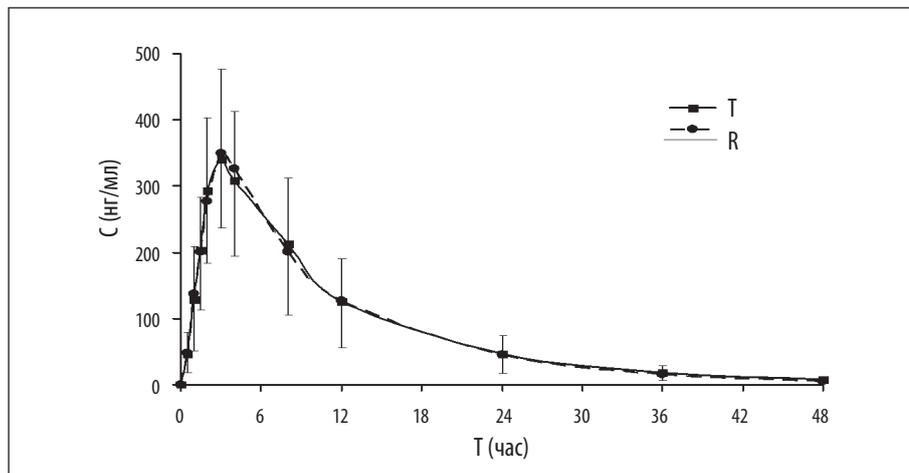


Рис. 4. Усреднённые кинетические кривые фозиноприлата в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток КАРДИОПРИЛ (Т) и таблеток МОНОПРИЛ (R): (n=18; ±SD)

кинетических параметров (табл. 4) 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-t} — для Т составил $0,089 \pm 0,016$; для Р — $0,095 \pm 0,020$ ч⁻¹; $\bar{x} \pm SD$). Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составило в среднем

в пользу биоэквивалентности исследуемых препаратов [5].

Дисперсионный анализ также показал, что 2 источника вариации, учитываемых при установлении биоэквивалентности, т.е. «препараты» и «испытываемые» в дисперсионных отношениях F

Таблица 4

Фармакокинетические параметры фозиноприлата у добровольцев после однократного приёма 20 мг Кардиоприла (Т) и Моноприла (R)

Параметры	AUC_{0-t} (нг/мл·ч)		C_{max} (нг/мл)		t_{max} (ч)		C_{max}/AUC (ч ⁻¹)	
	Т	Р	Т	Р	Т	Р	Т	Р
\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 5

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

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

для этих факторов не превосходят табличное значение (табл. 6).

Таблица 6

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

Источник вариации	$\ln AUC_{0-t}$			
	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	—	—

Источник вариации	$\ln C_{max}$			
	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	—	—

Обозначения в таблице:

SS — сумма квадратов отклонений;

MS — средний квадрат;

DF — число степеней свободы;

F — рассчитанное значение F-критерия Фишера (при уровне значимости $\alpha=5\%$)

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. Ж. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7, №4, С. 431-436.
2. Надлежащая клиническая практика, основные положения, СТ РК 1616-2006, Астана, 2006, с. 68.
3. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р.52379-2005, Москва, 2005, с. 26.
4. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Москва, 2008; 32.
5. Проведение надлежащих исследований биоэквивалентности лекарственных средств в республике Казахстан, Астана, 2007, с. 44.
6. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. Москва, Издательство РАМН, 2003; с. 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, С. 43-49.
8. Сычев 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, p.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. J. Chromatogr. B. 2000. Vol. 739. P. 255-271.

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.