

# Исследование биоэквивалентности комбинированного препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи по сравнению с совместно принимаемыми двухкомпонентным препаратом Лозап® АМ и монокомпонентным препаратом Крестор® с участием здоровых добровольцев

Хохлов А. Л.<sup>1</sup>, Гребенкин Д. Ю.<sup>2</sup>, Фаева Е. К.<sup>2</sup>, Казей В. И.<sup>2</sup>, Хохлов А. А.<sup>3</sup>,  
Мирошников А. Е.<sup>3</sup>, Лебедева О. В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

<sup>2</sup> – ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Россия

<sup>3</sup> – ООО «КлинФармИнвест», Ярославль, Россия

<sup>4</sup> – Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), Москва, Россия

**Аннотация.** Актуальность. Основными преимуществами соединения лозартана, амлодипина и розувастатина в форме фиксированной комбинации по сравнению с монопрепаратами и двухкомпонентными комбинациями являются повышение терапевтической эффективности, снижение стоимости и облегчение приёма препарата пациентом, что, в целом, способствует улучшению приверженности пациента терапии. Проведены исследования биоэквивалентности комбинированного трёхкомпонентного препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи относительно совместно принимаемых препаратов Лозап® АМ (лозартан + амлодипин) и Крестор® (розувастатин). Цель. Целью данного исследования являлось сравнительное изучение фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности двух дозировок комбинированного препарата: 1) Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) относительно совместно принимаемых препаратов Лозап® АМ (лозартан + амлодипин, таблетки, 50 мг + 5 мг) и Крестор® (розувастатин, таблетки, 10 мг) у здоровых добровольцев после однократного приёма натощак; 2) Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) относительно совместно принимаемых препаратов Лозап® АМ (лозартан + амлодипин, таблетки, 100 мг + 5 мг) и Крестор® (розувастатин, таблетки, 20 мг), у здоровых добровольцев в возрасте 18–45 лет после однократного приёма натощак. Методы. Для подтверждения биоэквивалентности было проведено открытое, сравнительное, рандомизированное, перекрёстное клиническое исследование с четырьмя периодами для каждой из исследуемых дозировок комбинированного препарата. В полученных от добровольцев образцах плазмы крови при помощи валидированной ВЭЖХ-МС/МС методики определялись концентрации лозартана, амлодипина и розувастатина. Результаты. На основании результатов статистического и фармакокинетического анализа было показано, что фармакокинетические параметры сравниваемых препаратов характеризуются высоким сходством в отношении лозартана, амлодипина и розувастатина. 90 % ДИ находились в пределах диапазона биоэквивалентности для  $C_{max}$  (амлодипина),  $AUC_{0-72}$  (для амлодипина) и  $AUC_{0-t}$  (для лозартана и розувастатина). 90 % ДИ для  $C_{max}$  лозартана и розувастатина находились в пределах расчётных расширенных границ биоэквивалентности в соответствии с протоколом исследования. Заключение. Таким образом, согласно применяемым критериям, препараты Лозартан+амлодипин+розувастатин Санофи и совместно принимаемые двухкомпонентный препарат Лозап® АМ и монокомпонентный препарат Крестор® признаны биоэквивалентными.

**Ключевые слова:** комбинированные препараты; фармакокинетика; биоэквивалентность

## Для цитирования:

Хохлов А. Л., Гребенкин Д. Ю., Фаева Е. К., Казей В. И., Хохлов А. А., Мирошников А. Е., Лебедева О. В. Исследование биоэквивалентности комбинированного препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи по сравнению с совместно принимаемыми двухкомпонентным препаратом Лозап® АМ и монокомпонентным препаратом Крестор® с участием здоровых добровольцев. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(1):61–74. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-61-74>

**Поступила:** 10 марта 2022 г. **Принята:** 18 марта 2022 г. **Опубликована:** 30 марта 2022 г.

## Bioequivalence study of fixed-dose combination Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi in comparison with coadministered fixed-dose combination Lozap® AM and monocomponent drug Crestor® in healthy subjects

Khokhlov AL<sup>1</sup>, Grebenkin DY<sup>2</sup>, Faeva EK<sup>2</sup>, Kazey VI<sup>2</sup>, Khokhlov AA<sup>3</sup>, Miroshnikov AE<sup>3</sup>, Lebedeva OV<sup>4</sup>

<sup>1</sup> – Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup> – LLC ExacteLabs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> – LLC ClinPharmInvest, Yaroslavl, Russia

<sup>4</sup> – Representative office of Sanofi (France), Moscow, Russia

**Abstract. Introduction.** The advantages of fixed-dose combination losartan + amlodipine + rosuvastatin compared to mono-drugs and two-component combinations are to increase the therapeutic efficacy, to reduce the cost of the product and to make the drug easier to take which helps to improve patient adherence to therapy. A bioequivalence study of the three-component fixed-dose combinations Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi with coadministered Lozap® AM (Losartan+Amlodipine) and Crestor® (Rosuvastatin) was conducted. **Aim.** The purpose of the bioequivalence trial was a comparative study of the pharmacokinetics and evidence of the bioequivalence of two strengths of fixed-dose combination: 1) Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi (tablets, 50 mg + 5 mg + 10 mg) in comparison with coadministered drugs Lozap® AM (losartan + amlodipine, tablets, 50 mg + 5 mg), and Crestor® (rosuvastatin, tablets, 10 mg) in fasting healthy volunteers after a single administration; 2) Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi (tablets, 100 mg + 5 mg + 20 mg) in comparison with coadministered drugs Lozap® AM (losartan + amlodipine, tablets, 100 mg + 5 mg) and Crestor® (rosuvastatin, tablets, 20 mg) in fasting

healthy volunteers 18–45 years old after a single dose. *Materials and methods.* To prove bioequivalence, an open label, comparative, randomized, crossover four-period clinical trial was conducted for each strengths of fixed-dose combination. The concentrations of losartan, amlodipine and rosuvastatin in blood plasma samples obtained from volunteers were determined by a validated HPLC-MS/MS method. A pharmacokinetic and statistical analysis was performed and confidence intervals (CI) for the pharmacokinetic parameters  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-72}$  (for amlodipine) and  $AUC_{0-t}$  (for losartan and rosuvastatin) were calculated. *Results and discussion.* Based on the results of statistical and pharmacokinetic analysis, it was shown that the studied formulations are bioequivalent in terms of pharmacokinetic parameters of losartan, amlodipine and rosuvastatin. 90 % CI were in the acceptable range for  $C_{max}$  (of amlodipine),  $AUC_{0-72}$  (of amlodipine) and  $AUC_{0-t}$  (of losartan and rosuvastatin). 90 % CI for  $C_{max}$  of losartan and rosuvastatin were in the acceptable extended calculated range according to the protocol. *Conclusion.* Thus, according to the criteria used in the studies, the three-component fixed-dose combinations Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi are proved to be bioequivalent in comparison with coadministered Lozap® AM and Crestor®.

**Keywords:** fixed-dose combination; pharmacokinetics; bioequivalence

#### For citations:

Khokhlov AL, Grebenkin DYu, Faeva EK, Kazey VI, Khokhlov AA, Miroshnikov AE, Lebedeva OV. Bioequivalence study of fixed-dose combination Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi in comparison with coadministered fixed-dose combination Lozap® AM and monocomponent drug Crestor® in healthy subjects. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(1):XX–XX. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-XX-XX>

**Received:** March 10, 2021. **Accepted:** March 18, 2022. **Published:** March 30, 2022.

## Введение / Introduction

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой распространённой причиной смерти в мире [1]. Главными причинами возникновения [2–4] и развития [5] ССЗ являются гипертония и высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Лекарственные вещества, которым посвящена данная работа, являются одними из самых хорошо изученных и востребованных лекарственных препаратов в мировой кардиологии.

Лозартан — это антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT1), который, как было показано в клинических исследованиях, снижает артериальное давление так же эффективно, как и другие гипертензивные препараты первого ряда [6].

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы), в свою очередь, являются препаратами первого ряда для контроля уровня холестерина в крови, которые значительно снижают смертность от ССЗ [7, 8]. По сравнению с другими статинами, розувастатин более эффективно (включая аторвастатин и симвастатин) снижает уровень ЛПНП, обладая при этом сопоставимой переносимостью [9].

Блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин, как было показано в исследованиях, является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения повышенного артериального давления и рекомендуется ведущими международными клиническими руководствами как для монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [10].

Было установлено, что тройная комбинация лозартана калия, амлодипина и розувастатина снижает артериальное давление и уровень ЛПНП эффективнее, чем двойные комбинации лозартан + розувастатин и лозартан + амлодипин [11]. Кроме того, следует заметить, что важным преимуществом фиксированных комбинаций перед совместно применяемыми монопрепаратами является простота приёма (одна таблетка вместо двух), а также сравнительно более низкая стоимость [12, 13].

Целью описанной работы было сравнительное исследование фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности фиксированных комбинаций лозартан + амлодипин + розувастатин по сравнению с совместно принимаемыми фиксированной комбинацией лозартан + амлодипин и монопрепаратом розувастатина у здоровых добровольцев. Изучение биоэквивалентности комбинированного препарата относительно нескольких, совместно принимаемых одной дозой препаратов — это распространённый подход в мировой практике [14, 15].

## Материалы и методы / Materials and methods

### Этические принципы / Ethical principles

Оба описанных исследования проводились в соответствии с протоколами, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), а также в соответствии с другими законодательствами. Участие добровольцев в исследовании являлось добровольным. Доброволец имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии. Этическую экспертизу клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов проводил Совет по этике при Министерстве здравоохранения и Локальный этический комитет (ЛЭК).

Разрешение на проведение клинического исследования Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (50 мг + 5 мг + 10 мг) было выдано Министерством здравоохранения РФ — № 553 от 20 октября 2017 года. Решение об этическом одобрении проведения клинического исследования №147 было принято на заседании Совета по этике при Министерстве здравоохранения от 16 мая 2017 года. Одобрение протокола версии 2.0 № 168 от 24 апреля 2018 года. Кроме того, до начала исследования было получено разрешение на проведение исследования от Локального Этического комитета Исследовательского центра — Этического комитета НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД» (протокол заседания № 52 от 24 октября 2018 г.).

Разрешение на проведение клинического исследования Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (100 мг + 5 мг + 20 мг) было выдано Министерством здравоохранения РФ — № 629 от 06 декабря 2017 года. Решение об этическом одобрении проведения клинического исследования № 147 было принято на заседании Совета по этике при Министерстве здравоохранения от 16 мая 2017 года. Одобрение протокола версии 2.0 № 168 от 24 апреля 2018 года. Кроме того, до начала исследования было получено разрешение на проведение исследования от Локального Этического комитета Исследовательского центра — Этического комитета Государственного автономного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 2» (протоколы заседания № 25 от 16 октября 2018 г. и № 27 от 23 ноября 2018 г.).

Все одобренные документы были получены до выполнения добровольцами каких-либо процедур исследования, включая тесты скрининга для оценки пригодности.

#### **Дизайн исследований / Research design**

Дизайн обоих исследований был одинаков. Оба исследования биоэквивалентности являлись открытыми, рандомизированными, перекрёстными, четырёх-этапными клиническими исследованиями по оценке биоэквивалентности с повторным дизайном. Биоэквивалентность изучали для комбинированных препаратов Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки в двух вариантах дозировок) и принимаемых в соответствующих эквивалентных дозировках комбинированного препарата Лозап® АМ (лозартан + амлодипин, таблетки) в сочетании с монокомпонентным препаратом Крестор® (розувастатин, таблетки) у здоровых добровольцев 18–45 лет после однократного приёма натощак.

График обоих исследований включал 4 периода приёма препарата и три периода «отмывания» не менее 14 суток.

Все добровольцы были разделены на 2 группы — А и Б. Каждый доброволец был отнесён к одной из последовательностей приёма препаратов: TRTR (А) или RTRT (Б). Добровольцы, включённые в группу А, в первом и третьем периодах исследования получали исследуемый препарат (Т), а представители группы Б — препараты сравнения (R). Таким образом, общая схема исследования была «TRTR | RTRT».

В ходе клинического исследования Лозартан + амлодипин + розувастатин (50 мг + 5 мг + 10 мг) было скринировано 89 человек обоих полов, 68 добровольцев было рандомизировано. Восемь из рандомизированных добровольцев выбыли в ходе исследования. Таким образом, популяция для оценки безопасности составила 68 человек, популяция для оценки фармакокинетики состояла из 60 человек. Средний возраст добровольцев составил 27,2±6,9 лет, рост 170,7±8,29 см, масса тела 69,2±12,62 кг, средний индекс массы тела 23,9±4,17 кг/м<sup>2</sup>.

В ходе клинического исследования Лозартан + амлодипин + розувастатин (100 мг + 5 мг + 20 мг) было скринировано 95 человек обоих полов, 68 добровольцев было рандомизировано. Пять из рандомизированных добровольцев выбыли в ходе исследования. Таким образом, популяция для оценки безопасности составила 68 человек, популяция для оценки фармакокинетики по первым двум периодам состояла из 64 человек, по всем четырем периодам — из 63 человек. Средний возраст добровольцев составил 26,6±6,9 лет, рост 170,27±8,54 см, масса тела 67,38±11,55 кг, средний индекс массы тела 23,03±3,28 кг/м<sup>2</sup>.

Добровольцы каждой подгруппы находились в том же клиническом центре, следовали одинаковым процедурам и требованиям протокола. Все манипуляции с образцами проводились в одинаковых условиях (включая, но не ограничиваясь использованием одинакового типа и производства внутривенных катетеров, игл, одинаковых систем дезинфекции, типов лабораторных и транспортных пробирок, морозильных камер и т. д.).

#### **Исследуемые препараты / Investigational drugs**

Действующими веществами исследуемого препарата и препаратов сравнения являлись лозартан, амлодипин и розувастатин.

*В исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) использовались:*

Референтные (сравнения, R):

— Лозап® АМ (лозартан + амлодипин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг + 5 мг, Ханми Фарм Ко., Лтд., Республика Корея, серия 811317021);

— Крестор® (розувастатин [в форме розувастатина кальция] таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг, АстраЗенека ЮК Лимитид, Великобритания, серия NC166).

Данные препараты принимались добровольцами одновременно.

Исследуемый (тест, Т):

Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи, (таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг + 5 мг + 10 мг, компании АО Санофи Россия, серия 22725).

*В исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) использовались:*

Референтные (сравнения, R):

— Лозап® АМ (лозартан + амлодипин, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 100 мг + 5 мг, Ханми Фарм Ко., Лтд., Республика Корея, серия 811417021);

— Крестор® (розувастатин [в форме розувастатина кальция] таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг, АстраЗенека ЮК Лимитид, Великобритания, серия MX493).

Данные препараты принимались добровольцами одновременно.

Исследуемый (тест, Т):

Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи,

(таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 100 мг + 5 мг + 20 мг, компании АО Санофи Россия, серия 20126).

#### **Введение препарата и отбор образцов / Drug administration and sampling**

Исследуемый препарат применялся внутрь одной таблеткой в соответствующей дозе (50 мг + 5 мг + 10 мг или 100 мг + 5 мг + 20 мг), препараты сравнения принимались в аналогичной дозировке двумя отдельными таблетками за один раз. Доброволец запивал таблетки 200 мл воды.

Было отобрано 23 образца крови от каждого участника исследования в каждом периоде: до приёма препарата (0) и через 0:15; 0:30; 0:45; 1:00; 1:15; 1:30; 2:00; 3:00; 4:00; 4:30; 5:00; 5:30; 6:00; 7:00; 8:00; 9:00; 10:00; 12:00; 16:00; 24:00; 48:00; 72:00 часов после приёма лекарственного средства. Отбор образцов крови осуществлялся в вакуумные пробирки (вакутейнеры) объёмом 6 мл, содержащие  $K_2$ ЭДТА в качестве антикоагулянта. Сразу после этого пробирки перемешивались, центрифугировались при охлаждении. Плазму из супернатанта переносили в две предварительно промаркированные криопробирки (аналитическая (А) и архивная аликвоты (В)). После переноса плазмы в криопробирки её незамедлительно замораживали на сухом льду. До отправки все образцы хранились в клиническом центре в морозильной камере с контролируемой температурой  $\leq -70$  °С.

Анализ концентраций лозартана и розувастатина в плазме был выполнен во всех отобранных временных точках. Анализ концентрации амлодипина в плазме был выполнен в 16 образцах, взятых во временные точки: до приёма препарата (0) и через 1:00; 2:00; 3:00; 4:00; 5:00; 6:00; 7:00; 8:00; 9:00; 10:00; 12:00; 16:00; 24:00; 48:00; 72:00 часов.

Поскольку данное исследование являлось открытым для добровольца и врача-исследователя, то не планировалось применять ослепление. Однако сотрудники лаборатории, принимавшие участие в биоаналитической стадии исследования, не были информированы о схеме рандомизации и последовательности приёма исследуемого и референтного препаратов.

#### **Анализ концентрации действующих веществ в образцах / Analysis of the concentration of active substances in samples**

Для определения концентраций лозартана, амлодипина и розувастатина в образцах, полученных в клинической части исследования, была использована ВЭЖХ-МС/МС методика, валидированная в соответствии с руководствами [14, 15]. В качестве внутреннего стандарта использовались дейтерированные лозартан, амлодипин и розувастатин. Аналитическая серия включала: 1 холостой образец, 1 холостой образец с добавлением внутреннего стандарта, 9 калибровочных образцов, 6 образцов контроля качества, образцы от

одного добровольца из четырёх периодов. Аналитическая методика предполагала использование 200 мкл образца для каждого анализа. Аналитический диапазон методики для лозартана находился в пределах 2–500 нг/мл, для розувастатина — 0,1–50 нг/мл и для амлодипина — 0,1–10 нг/мл в плазме. Для расчёта концентраций использовалась взвешенная линейная регрессия. Подготовка проб осуществлялась методом депротенинизации (осаждения белков) с дополнительной очисткой путём выдерживания в морозильной камере при  $-20$  °С в течение 90 мин. Полученные пробы были проанализированы на ВЭЖХ системе Waters Acquity I-class (Waters, США) с tandemным масс-спектрическим детектором Sciex 4500 TripleQuad (Sciex, США). Хроматографическое разделение аналитов осуществляли в градиентном режиме с использованием хроматографической колонки Acquity UPLC BEH C18, 1,7  $\mu$ m, 2,1×100 mm (Waters, США).

#### **Результаты и обсуждение / Results and discussion**

##### **Участники исследования и безопасность / Research participants and safety**

По результатам исследования спектр нежелательных явлений у исследуемых препаратов по количественным и качественным признакам был схож. Не наблюдалось клинически значимого влияния препаратов Лозартан + амлодипин + розувастатин на данные физикального обследования (кроме влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений, которое обусловлено фармакологическим действием препарата), на лабораторные параметры безопасности и результаты электрокардиограммы.

##### **Фармакокинетические параметры и оценка биоэквивалентности / Pharmacokinetic parameters and bioequivalence assessment**

###### *Фармакокинетические параметры лозартана / Pharmacokinetic parameters of losartan*

Фармакокинетические параметры лозартана в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) представлены в табл. 1, а усреднённые фармакокинетические кривые представлены на рис. 1.

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $AUC_{0-t}(T) / AUC_{0-t}(R)$ , характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референтному, составило 100,10 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $C_{max}(T) / C_{max}(R)$ , характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 92,44 %.

Фармакокинетические параметры лозартана в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) представлены в табл. 2, а усреднённые фармакокинетические кривые представлены на рис. 2.

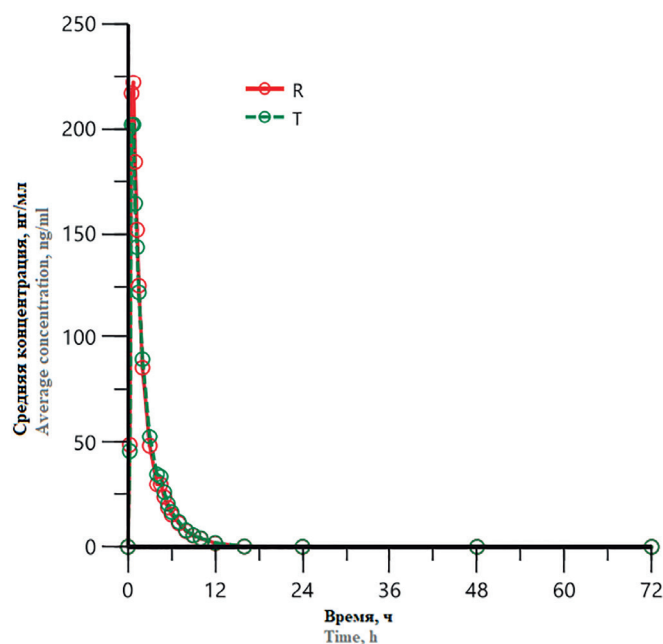
Таблица 1

Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров лозартана в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) Санофи (N – число измерений, CV – коэффициент вариации)

Table 1

Summary average pharmacokinetic parameters of losartan in the Losartan + amlodipine + rosuvastatin (tablets, 50 mg + 5 mg + 10 mg) Sanofi study (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

Параметр Parameter	Исследуемый препарат (Т) Test formulation (T) N = 125		Референтный препарат (R) Reference formulation (R) N = 125		Отношение T/R, (%) T/R ratio, (%)
	Среднее Average	CV, (%)	Среднее Average	CV, (%)	
$C_{max}$ , нг/мл $C_{max}$ , ng/ml	267,09	56,32	288,92	54,76	92,44
$t_{max}$ , ч $t_{max}$ , h	0,93	71,59	0,83	51,87	111,40
$AUC_{0-t}$ , нг · ч/мл $AUC_{0-t}$ , ng · h/ml	466,68	38,81	466,19	39,70	100,10
$\lambda_z$ , ч <sup>-1</sup> $\lambda_z$ , h <sup>-1</sup>	0,33	25,92	0,33	25,84	101,01
$t_{1/2}$ , ч $t_{1/2}$ , h	2,26	34,96	2,27	32,50	99,71



**Рис. 1.** Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили лозартана в плазме крови добровольцев после однократного приёма комбинированного **исследуемого** препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) в сравнении с приёмом комбинированного **референтного** препарата Лозап® АМ (таблетки, лозартан + амлодипин, 50 мг + 5 мг), Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референтный)

**Fig. 1.** Mean pharmacokinetic profiles of **losartan** in the blood plasma of volunteers after a single dose of the **test** drug fixed-dose combination Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi (tablets, 50 mg + 5 mg + 10 mg) and **comparison** fixed-dose combination Lozap® AM (losartan + amlodipine, tablets, 50 mg + 5 mg), T – test drug, R – comparison drug

Источник: Хохлов А.Л. и соавт., 2022

Source: Khokhlov AL et al., 2022

Таблица 2

Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров лозартана в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) Санофи (N – число измерений, CV – коэффициент вариации)

Table 2

Summary average pharmacokinetic parameters of losartan in the Losartan+amlodipine+rosuvastatin (tablets, 100 mg + 5 mg + 20 mg) Sanofi study (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

Параметр Parameter	Исследуемый препарат (Т) Test formulation (T) N = 127		Референтный препарат (R) Reference formulation (R) N = 127		Отношение Т/R, (%) T/R ratio, (%)
	Среднее Average	CV, (%)	Среднее Average	CV, (%)	
$C_{max}$ , нг/мл $C_{max}$ , ng/ml	590,43	52,18	626,14	45,57	94,30
$t_{max}$ , ч $t_{max}$ , h	1,08	63,75	0,97	42,54	111,87
$AUC_{0-t}$ , нг · ч/мл $AUC_{0-t}$ , ng · h/ml	916,20	37,85	923,08	35,00	99,25
$\lambda_z$ , ч <sup>-1</sup> $\lambda_z$ , h <sup>-1</sup>	0,30	34,98	0,30	32,38	99,16
$t_{1/2}$ , ч $t_{1/2}$ , h	2,86	85,05	2,65	55,63	107,82

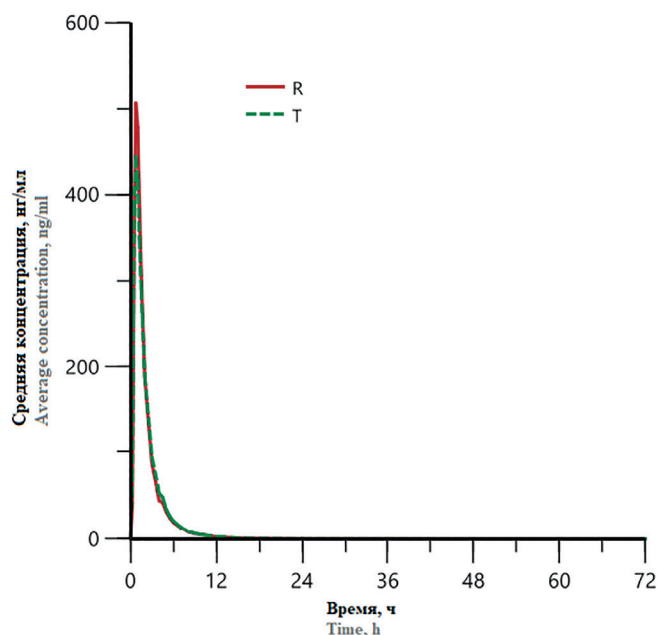


Рис. 2. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили лозартана в плазме крови добровольцев после однократного приёма комбинированного **исследуемого** препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) в сравнении с приёмом комбинированного **референтного** препарата Лозап® АМ (таблетки, лозартан + амлодипин, 100 мг + 5 мг), Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референтный)

Fig. 2. Mean pharmacokinetic profiles of losartan in the blood plasma of volunteers after a single dose of the **test** drug fixed-dose combination Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi (tablets, 100 mg + 5 mg + 20 mg) and **comparison** fixed-dose combination Lozap® AM (losartan + amlodipine, tablets, 100 mg + 5 mg), T – test drug, R – comparison drug.

Источник: Хохлов А.Л. и соавт., 2022

Source: Khokhlov AL et al., 2022

Таблица 3

Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров амлодипина в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) Санофи (N – число измерений, CV – коэффициент вариации)

Table 3

Summary average pharmacokinetic parameters of amlodipine in the Losartan + amlodipine + rosuvastatin (tablets, 50 mg + 5 mg + 10 mg) Sanofi study (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

Параметр Parameter	Исследуемый препарат (Т) Test formulation (T) N = 123		Референтный препарат (R) Reference formulation (R) N = 123		Отношение Т/R, (%) T/R ratio, (%)
	Среднее Average	CV, (%)	Среднее Average	CV, (%)	
$C_{max}$ , нг/мл $C_{max}$ , ng/ml	3,14	23,48	3,15	22,30	99,78
$t_{max}$ , ч $t_{max}$ , h	6,64	27,85	6,72	24,49	98,70
$AUC_{0-72}$ , нг · ч/мл $AUC_{0-72}$ , ng · h/ml	109,26	24,90	107,21	23,04	101,92
$\lambda_{z}$ , ч <sup>-1</sup> $\lambda_{z}$ , h <sup>-1</sup>	0,02	24,43	0,02	24,67	98,60
$t_{1/2}$ , ч $t_{1/2}$ , h	40,22	28,24	39,14	23,37	102,76

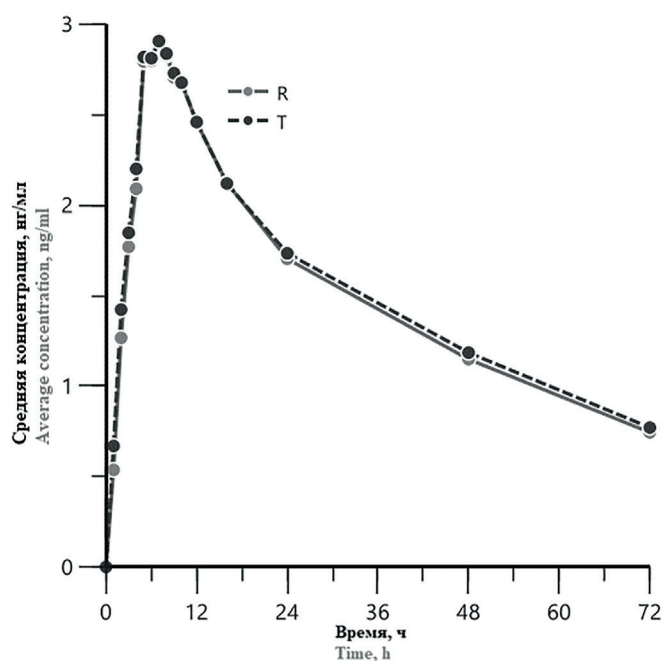


Рис. 3. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили амлодипина в плазме крови добровольцев после однократного приёма комбинированного исследуемого препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) в сравнении с приёмом комбинированного референтного препарата Лозап® АМ (таблетки, лозартан + амлодипин, 50 мг + 5 мг), Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референтный)

Fig. 3. Mean pharmacokinetic profiles of amlodipine in the blood plasma of volunteers after a single dose of the test drug fixed-dose combination Losartan+amlodipine+rosuvastatin Sanofi (tablets, 50 mg + 5 mg + 10 mg) and comparison fixed-dose combination Lozap® AM (losartan+amlodipine, tablets, 50 mg + 5 mg), T – test drug, R – comparison drug

Источник: Хохлов А.Л. и соавт., 2022

Source: Khokhlov AL et al., 2022

Таблица 4

Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров амлодипина в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) Санофи (N – число измерений, CV – коэффициент вариации)

Table 4

Summary average pharmacokinetic parameters of amlodipine in the Losartan + amlodipine + rosuvastatin (tablets, 100 mg + 5 mg + 20 mg) Sanofi study (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

Параметр Parameter	Исследуемый препарат (Т) Test formulation (T) N = 127		Референтный препарат (R) Reference formulation (R) N = 127		Отношение Т/R, (%) T/R ratio, (%)
	Среднее Average	CV, (%)	Среднее Average	CV, (%)	
$C_{max}$ , нг/мл $C_{max}$ , ng/ml	2,95	30,08	2,87	27,54	102,57
$t_{max}$ , ч $t_{max}$ , h	6,83	21,87	7,18	21,52	95,17
$AUC_{0-72}$ , нг · ч/мл $AUC_{0-72}$ , ng · h/ml	101,62	27,65	99,86	28,00	101,76
$\lambda_{z}$ , ч <sup>-1</sup> $\lambda_{z}$ , h <sup>-1</sup>	0,02	22,55	0,02	19,92	100,53
$t_{1/2}$ , ч $t_{1/2}$ , h	38,67	26,30	38,49	25,02	100,47

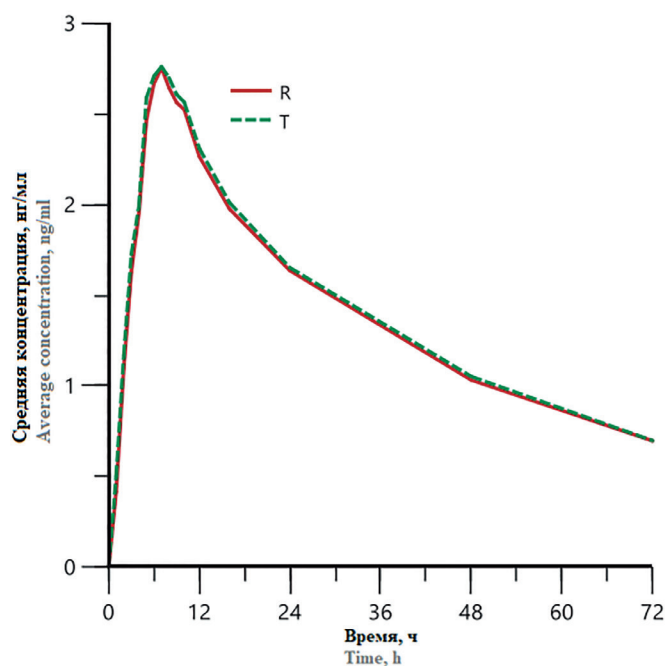


Рис. 4. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили амлодипина в плазме крови добровольцев после однократного приёма комбинированного исследуемого препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) в сравнении с приёмом комбинированного референтного препарата Лозап® АМ (таблетки, лозартан + амлодипин, 100 мг + 5 мг), Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референтный)

Fig. 4. Mean pharmacokinetic profiles of amlodipine in the blood plasma of volunteers after a single dose of the test drug fixed-dose combination Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi (tablets, 100 mg + 5 mg + 20 mg) and comparison fixed-dose combination Lozap® AM (losartan+amlodipine, tablets, 100 mg + 5 mg), T – test drug, R – comparison drug

Источник: Хохлов А.Л. и соавт., 2022

Source: Khokhlov AL et al., 2022

Таблица 5

Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров розувастатина в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) Санофи (N – число измерений, CV – коэффициент вариации)

Table 5

Summary average pharmacokinetic parameters of rosuvastatin in the Losartan+amlodipine+rosuvastatin (tablets, 50 mg + 5 mg + 10 mg) Sanofi study (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

Параметр Parameter	Исследуемый препарат (Т) Test formulation (T) N = 123		Референтный препарат (R) Reference formulation (R) N = 123		Отношение Т/R, (%) T/R ratio, (%)
	Среднее Average	CV, (%)	Среднее Average	CV, (%)	
$C_{max}$ , нг/мл $C_{max}$ , ng/ml	10,25	58,27	10,51	73,23	97,58
$t_{max}$ , ч $t_{max}$ , h	2,42	56,03	2,34	57,22	103,45
$AUC_{0-12}$ , нг · ч/мл $AUC_{0-12}$ , ng · h/ml	65,47	56,89	64,62	51,54	101,31
$\lambda_z$ , ч <sup>-1</sup> $\lambda_z$ , h <sup>-1</sup>	0,03	56,87	0,04	72,29	92,95
$t_{1/2}$ , ч $t_{1/2}$ , h	25,45	83,95	23,08	39,59	110,26

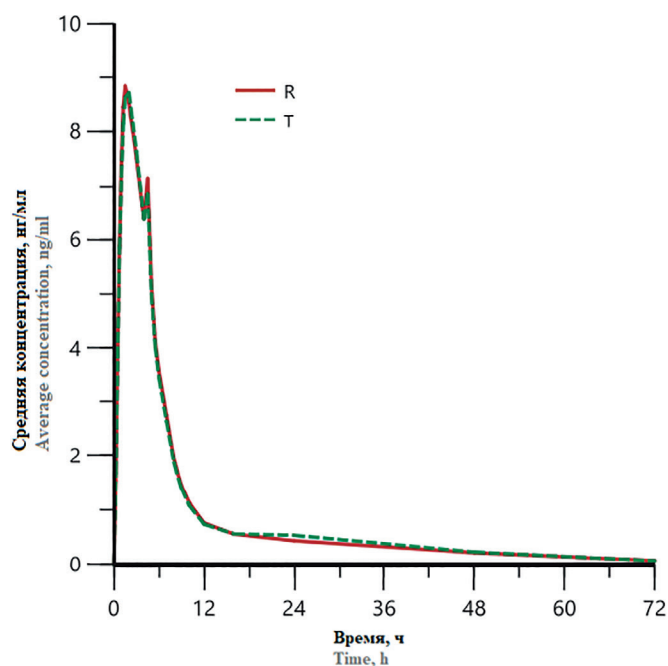


Рис. 5. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили розувастатина в плазме крови добровольцев после однократного приёма комбинированного исследуемого препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) в сравнении с приёмом монокомпонентного референтного препарата Крестор® (розувастатин, таблетки, 10 мг), Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референтный)

Fig. 5. Mean pharmacokinetic profiles of rosuvastatin in the blood plasma of volunteers after a single dose of the test drug fixed-dose combination Losartan + amlodipine + rosuvastatin Sanofi (tablets, 50 mg + 5 mg + 10 mg) and comparison monocomponent drug Crestor® (rosuvastatin, tablets, 10 mg), T – test drug, R – comparison drug

Источник: Хохлов А.Л. и соавт., 2022

Source: Khokhlov AL et al., 2022

Таблица 6

Сводные данные средних арифметических значений фармакокинетических параметров розувастатина в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) Санофи (N – число измерений, CV – коэффициент вариации)

Table 6

Summary average pharmacokinetic parameters of rosuvastatin in the Losartan + amlodipine + rosuvastatin (tablets, 100 mg + 5 mg + 20 mg) Sanofi study (N – number of observations, CV – coefficient of variation)

Параметр Parameter	Исследуемый препарат (Т) Test formulation (T) N = 127		Референтный препарат (R) Reference formulation (R) N = 127		Отношение Т/R, (%) T/R ratio, (%)
	Среднее Average	CV, (%)	Среднее Average	CV, (%)	
$C_{max}$ , нг/мл $C_{max}$ , ng/ml	22,44	52,01	26,61	56,15	84,32
$t_{max}$ , ч $t_{max}$ , h	1,53	39,10	1,47	37,03	104,53
$AUC_{0-12}$ , нг · ч/мл $AUC_{0-12}$ , ng · h/ml	113,04	40,08	125,41	40,43	90,14
$\lambda_z$ , ч <sup>-1</sup> $\lambda_z$ , h <sup>-1</sup>	0,04	49,67	0,04	40,61	103,65
$t_{1/2}$ , ч $t_{1/2}$ , h	21,72	34,50	22,05	33,49	98,53

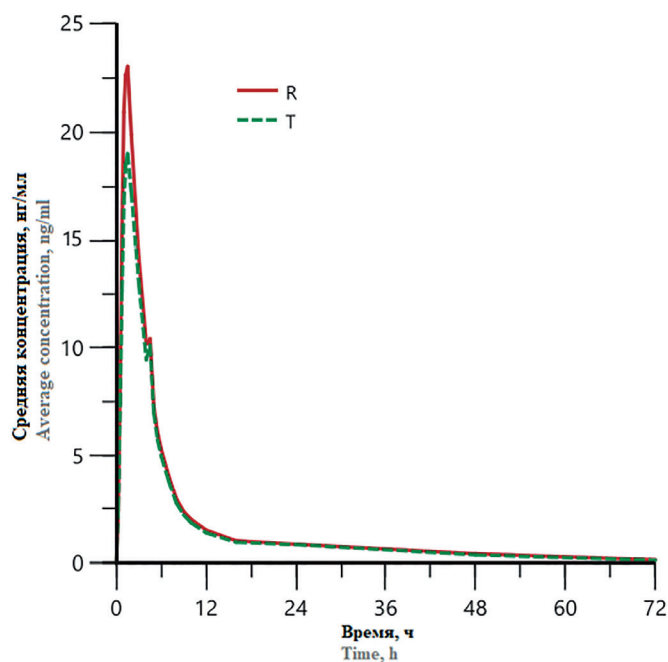


Рис. 6. Усреднённые (среднее по препарату) фармакокинетические профили розувастатина в плазме крови добровольцев после однократного приёма комбинированного исследуемого препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) в сравнении с приёмом монокомпонентного референтного препарата Крестор® (розувастатин, таблетки, 20 мг), Т – исследуемый (тестируемый) препарат, R – препарат сравнения (референтный)

Fig. 6. Mean pharmacokinetic profiles of rosuvastatin in the blood plasma of volunteers after a single dose of the test drug fixed-dose combination Losartan+amlodipine+rosuvastatin Sanofi (tablets, 100 mg + 5 mg + 20 mg) and comparison monocomponent drug Crestor® (rosuvastatin, tablets, 20 mg), T – test drug, R – comparison drug

Источник: Хохлов А.Л. и соавт., 2022  
Source: Khokhlov AL et al., 2022

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $AUC_{0-t}(T) / AUC_{0-t}(R)$ , характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референтному, составило 99,25 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $C_{max}(T) / C_{max}(R)$ , характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 94,30 %.

*Фармакокинетические параметры амлодипина / Pharmacokinetic parameters of amlodipine*

Фармакокинетические параметры амлодипина в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) представлены в табл. 3, а усреднённые фармакокинетические кривые представлены на рис. 3.

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $AUC_{0-72}(T) / AUC_{0-72}(R)$ , характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референтному, составило 101,92 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $C_{max}(T) / C_{max}(R)$ , характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 99,78 %.

Фармакокинетические параметры амлодипина в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг 5 мг + 20 мг) представлены в табл. 4, а усреднённые фармакокинетические кривые представлены на рис. 4.

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $AUC_{0-72}(T) / AUC_{0-72}(R)$ , характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референтному, составило 101,76 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $C_{max}(T) / C_{max}(R)$ , характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 102,57 %.

*Фармакокинетические параметры розувастатина / Pharmacokinetic parameters of rosuvastatin*

Фармакокинетические параметры розувастатина в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) представлены в табл. 5, а усреднённые фармакокинетические кривые представлены на рис. 5.

Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $AUC_{0-t}(T) / AUC_{0-t}(R)$ , характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референтному, составило 101,31 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $C_{max}(T) / C_{max}(R)$ , характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 97,58 %.

Фармакокинетические параметры розувастатина в исследовании биоэквивалентности препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) представлены в табл. 6, а усреднённые фармакокинетические кривые представлены на рис. 6.

Среднее арифметическое значение отношения фар-

макокинетических параметров  $AUC_{0-t}(T) / AUC_{0-t}(R)$ , характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по отношению к референтному, составило 90,14 %. Среднее арифметическое значение отношения фармакокинетических параметров  $C_{max}(T) / C_{max}(R)$ , характеризующего относительную степень всасывания активного вещества, составило 84,32 %.

**Оценка биоэквивалентности / Bioequivalence assessment**

Биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов оценивали на основании 90 % ДИ ln-преобразованных значений  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-72}$  (для амлодипина) и  $AUC_{0-t}$  (для лозартана и розувастатина) как основных параметров. Согласно протоколу, препараты считались биоэквивалентными, если границы оцененного ДИ для  $AUC_{0-t/0-72}$  и  $C_{max}$  находились в пределах 80,00–125,00 %. В соответствии с протоколом исследования, 90 % ДИ для  $C_{max}$  лозартана и розувастатина находились в пределах расчётных, расширенных на основании подтверждённых данных о высокой вариабельности этого параметра, границ биоэквивалентности. Расширение диапазонов было выполнено в соответствии с предписаниями соответствующих руководств [14, 15]. Подробные данные представлены в табл. 7 и 8.

**Заключение / Conclusion**

В рамках регистрации комбинированного препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи проведено исследование его биоэквивалентности относительно совместно принимаемых препаратов Лозап® АМ (лозартан + амлодипин) и Крестор® (розувастатин) при однократном приёме здоровыми добровольцами 18–45 лет натошак. Исследования проводились для двух дозировок: лозартан + амлодипин + розувастатин, таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг и лозартан + амлодипин + розувастатин, таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг, соответственно. Таким образом, исследовали биоэквивалентность комбинированного препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) относительно совместно принимаемых препаратов Лозап® АМ (лозартан+амлодипин, таблетки, 50 мг + 5 мг) и Крестор® (розувастатин, таблетки, 10 мг), а также комбинированного препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) относительно совместно принимаемых препаратов Лозап® АМ (лозартан + амлодипин, таблетки, 100 мг + 5 мг) и Крестор® (розувастатин, таблетки, 20 мг) у здоровых добровольцев 18–45 лет после однократного приёма натошак.

На основании полученных данных можно констатировать, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усреднённые

Таблица 7

ДИ для отношений фармакокинетических параметров  $\text{Ln}(C_{\max})$ ,  $\text{Ln}(AUC_{0-72})$  и  $\text{Ln}(AUC_{0-t})$  в исследовании комбинированного препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 50 мг + 5 мг + 10 мг) (N – число измерений,  $CV_{\text{wr}}$  – коэффициент вариации для препарата сравнения, T – исследуемый препарат, R – препарат сравнения)

Table 7

CI for  $\text{Ln}(C_{\max})$ ,  $\text{Ln}(AUC_{0-72})$  and  $\text{Ln}(AUC_{0-t})$  ratios fixed-dose combination Losartan + Amlodipine + Rosuvastatin Sanofi (tablets, 50 mg + 5 mg + 10 mg) (N – number of observations,  $CV_{\text{wr}}$  – reference formulation coefficient of variation, T – test formulation, R – reference formulation)

Параметр Parameter	Генеральное среднее (LSM) Least squares mean (LSM)		Отношение T/R (%) T/R ratio, (%)	90 % ДИ (%) 90 % CI (%)		БЭ BE	CV <sub>wr</sub> (%)
	T	R		Полученный Result	Границы приемлемости Acceptable range		
Лозартан (N = 248) Losartan							
$\text{Ln}(AUC_{0-t})$	431,1	432,2	99,74	96,96 – 102,60	80,00 – 125,00	ДА Yes	–
$\text{Ln}(C_{\max})$	227,8	249,3	91,38	85,43 – 97,76	77,37 – 129,25**	ДА Yes	34,74*
Амлодипин (N = 244) Amlodipine							
$\text{Ln}(AUC_{0-72})$	105,3	103,7	101,49	99,27 – 103,76	80,00 – 125,00	ДА Yes	–
$\text{Ln}(C_{\max})$	3,044	3,059	99,52	97,12 – 101,97	80,00 – 125,00	ДА Yes	12,20
Розувастатин (N = 248) Rosuvastatin							
$\text{Ln}(AUC_{0-t})$	57,85	57,55	100,5	95,36 – 105,95	80,00 – 125,00	ДА Yes	–
$\text{Ln}(C_{\max})$	8,575	8,589	99,84	93,24 – 106,90	80,00 – 125,00	ДА Yes	28,07

Примечания: \* – коэффициент вариации для препарата сравнения, позволяющий расширить границы приемлемости 90 % ДИ; \*\* – расширенные границы приемлемости 90 % ДИ.  
Notes: \* – coefficient of variation for the reference drug, allowing to extend the acceptance range 90 % CI; \*\* – extended the acceptance range 90 % CI.

Таблица 8

ДИ для отношений фармакокинетических параметров  $\text{Ln}(C_{\max})$ ,  $\text{Ln}(AUC_{0-72})$  и  $\text{Ln}(AUC_{0-t})$  в исследовании комбинированного препарата Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи (таблетки, 100 мг + 5 мг + 20 мг) (N – число измерений,  $CV_{\text{wr}}$  – коэффициент вариации для препарата сравнения, T – исследуемый препарат, R – препарат сравнения)

Table 8

CI for  $\text{Ln}(C_{\max})$ ,  $\text{Ln}(AUC_{0-72})$  and  $\text{Ln}(AUC_{0-t})$  ratios fixed-dose combination Losartan+Amlodipine+Rosuvastatin Sanofi (tablets, 100 mg + 5 mg + 20 mg) (N – number of observations,  $CV_{\text{wr}}$  – reference formulation coefficient of variation, T – test formulation, R – reference formulation)

Параметр Parameter	Генеральное среднее (LSM) Least squares mean (LSM)		Отношение T/R (%) T/R ratio, (%)	90 % ДИ (%) 90 % CI (%)		БЭ BE	CV <sub>wr</sub> (%)
	T	R		Полученный Result	Границы приемлемости Acceptable range		
Лозартан (N = 254) Losartan							
$\text{Ln}(AUC_{0-t})$	863,0	875,3	98,59	95,79 – 101,48	80,00 – 125,00	ДА Yes	–
$\text{Ln}(C_{\max})$	523,1	563,8	92,78	86,30 – 99,74	77,45 – 129,12**	ДА Yes	34,60*
Амлодипин (N = 254) Amlodipine							
$\text{Ln}(AUC_{0-72})$	97,95	96,19	101,82	99,85 – 103,84	80,00 – 125,00	ДА Yes	–
$\text{Ln}(C_{\max})$	2,823	2,769	101,97	99,50 – 104,49	80,00 – 125,00	ДА Yes	10,65
Розувастатин (N = 254) Rosuvastatin							
$\text{Ln}(AUC_{0-t})$	104,6	116,0	90,17	86,11 – 94,42	80,00 – 125,00	ДА Yes	–
$\text{Ln}(C_{\max})$	19,63	23,03	85,23	79,52 – 91,34	76,38 – 130,92**	ДА Yes	36,59*

Примечания: \* – коэффициент вариации для препарата сравнения, позволяющий расширить границы приемлемости 90 % ДИ; \*\* – расширенные границы приемлемости 90 % ДИ.  
Notes: \* – coefficient of variation for the reference drug, allowing to extend the acceptance range 90 % CI; \*\* – extended the acceptance range 90 % CI.

профили фармакокинетических кривых исследуемого и референтных препаратов для действующих веществ имеют совпадающие формы. Исследуемые препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальной концентрации лозартана, амлодипина и розувастатина. 90 % ДИ находились в пределах диапазона биоэквивалентности для  $C_{\max}$  (амлодипина),  $AUC_{0-72}$  (для амлодипина) и  $AUC_{0-t}$  (для лозартана и розувастатина). 90 % ДИ для  $C_{\max}$  лозартана и розувастатина находились в пределах расчётных расширенных границ биоэквивалентности в соответствии с протоколом исследования.

Таким образом, выполненное исследование позволяет констатировать биоэквивалентность трёхкомпонентных препаратов Лозартан + амлодипин + розувастатин Санофи в сравнении с совместно принимаемыми препаратами Лозап® АМ (лозартан + амлодипин) и Крестор® (розувастатин).

Результаты описанных исследований биоэквивалентности послужили основанием для регистрации препарата Трестаниум® (АО Санофи, Россия) под номером ЛП-006864.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Участие авторов.** Лебедева О.В. – координировала все этапы исследования биоэквивалентности; Хохлов А.Л., Хохлов А.А., Мирошников А.Е. – руководили клиническим этапом исследования, Гребенкин Д.Ю.,

Фаева Е.К., Казей В.И. – отвечали за аналитическую часть исследования, статистическую обработку, оформление рукописи и редакторскую поддержку.

**Participation of authors.** Lebedeva OV – coordinated all stages of the bioequivalence study; Khokhlov AL, Khokhlov AA, Miroshnikov AE – were responsible for the clinical phase of the study; Grebenkin DYu, Faeva EK, Kazey VI – carried out the analytical part of the study, carried out the statistical part of the study, wrote the text of the manuscript and made an editorial support.

**Конфликт интересов.** Исследование спонсировалось АО «Санофи-авентис групп», Лебедева О.В. является сотрудником данной компании. Авторы Гребенкин Д.Ю., Фаева Е.К., Казей В.И. представляют компанию ООО «Экзактэ Лабс»; Хохлов А.Л. представляет организацию ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»; Хохлов А.А., Мирошников А.Е. представляют компанию ООО «КлинФармИнвест» – указанные организации выполняли данное контрактное исследование для АО «Санофи-авентис групп».

**Conflict of interest.** The study was sponsored by Sanofi and author Lebedeva OV is employee of Sanofi. Authors Grebenkin DYu, Faeva EK, Kazey VI represent LLC ExacteLabs; Khokhlov AL represents Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University"; Khokhlov AA, Miroshnikov AE represent LLC ClinPharmInvest which were contracted by Sanofi for the conduction of the current study.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

##### Хохлов Александр Леонидович

e-mail: al460935@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>  
SPIN-код: 9389-8926

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

##### Гребенкин Дмитрий Юрьевич

*Автор, ответственный за переписку*  
e-mail: dmitrii.grebenkin@exactelabs.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>  
к. фарм. н., заведующий лабораторией фарм-анализа ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Россия

##### Фаева Екатерина Константиновна

e-mail: katyarsis@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8639-4316>  
лаборант ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Россия

##### Khokhlov Alexander L.

e-mail: al460935@yandex.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>  
SPIN code: 9389-8926

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of the Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

##### Grebenkin Dmitry Yu.

*Corresponding author*  
e-mail: dmitrii.grebenkin@exactelabs.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-8000>  
Cand. Sci. Pharm., Head of the farmanalysis laboratory, LLC ExacteLabs, Moscow, Russia

##### Faeva Ekaterina K.

e-mail: katyarsis@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8639-4316>  
laboratory assistant, LLC ExacteLabs, Moscow, Russia

**Казей Василий Игоревич**

e-mail: vasily.kazey@exactelabs.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>  
 SPIN-код: 6253-0211  
 к. б. н., генеральный директор ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Россия

**Kazey Vasily I.**

e-mail: vasily.kazey@exactelabs.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>  
 SPIN code: 6253-0211  
 Cand. Sci. Biology., general manager LLC Exact-eLabs, Moscow, Russia

**Хохлов Александр Александрович**

e-mail: aa\_khokhlov@cphinvest.ru  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-0705>  
 к. м. н., менеджер по клиническим исследованиям ООО «КлинФармИнвест», Ярославль, Россия

**Khokhlov Alexander A.**

e-mail: aa\_khokhlov@cphinvest.ru  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-0705>  
 Cand. Sci. Med., clinical trials manager LLC ClinPharmInvest, Yaroslavl, Russia

**Мирошников Алексей Евгеньевич**

e-mail: ae\_miroshnikov@cphinvest.ru  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>  
 SPIN-код: 8896-8993  
 к. м. н., ООО «КлинФармИнвест», Ярославль, Россия

**Miroshnikov Alexei E.**

e-mail: ae\_miroshnikov@cphinvest.ru  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>  
 SPIN code: 8896-8993  
 Cand. Sci. Med., LLC ClinPharmInvest, Yaroslavl, Russia

**Лебедева Ольга Владимировна**

e-mail: Olga.Lebedeva@sanofi.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7983-685X>  
 PhD, руководитель клинических проектов, Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), Москва, Россия

**Lebedeva Olga V.**

e-mail: Olga.Lebedeva@sanofi.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7983-685X>  
 PhD, clinical project leader, Representative office of Sanofi (France), Moscow, Russia

**Список литературы / References**

1. Harikrishnan S, Jeemon P, Mini GK, Thankappan KR et al. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European journal of preventive cardiology*. 2019;26(8):824–835. DOI: 10.1177/2047487318825350.
3. Dresser GK, Nelson SA, Mahon JL, Zou G et al. Simplified therapeutic intervention to control hypertension and hypercholesterolemia: a cluster randomized controlled trial (STITCH2). *J Hypertens*. 2013;31(8):1702–1713. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283619d6a.
4. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):337–345. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247.
5. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, Murakami Y et al. Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan. *Hypertension*. 2015;65(3):517–524. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04639.
6. Weber M. Clinical safety and tolerability of losartan. *Clin ther*. 1997;19(4):604–616. DOI: 10.1016/S0149-2918(97)80086-0.
7. Wadhwa RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP et al. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on

cardiovascular disease morbidity and mortality. *J clin Lipidol*. 2016;10(3):472–489. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.11.010.

8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/AphA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
9. Carter NJ. Rosuvastatin. *American journal of cardiovascular drugs*. 2010;10(6):383–400.
10. Valcarcel Y, Jimenez R, Hernandez V, Aristegui R, Gil A. Efficacy and safety of amlodipine. *Clin Drug Investig*. 2006;26(3):125–133. DOI: 10.2165/00044011-200626030-00002.
11. Lee HY, Kim SY, Choi KJ, Yoo BS et al. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and the tolerability of a triple combination of amlodipine/losartan/rosuvastatin in patients with comorbid essential hypertension and hyperlipidemia. *Clin Ther*. 2017;39(12):2366–2379. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.10.013.
12. Mitra A, Wu Y. Challenges and opportunities in achieving bioequivalence for fixed-dose combination products. *AAPS J*. 2012;14(3):646–655. DOI: 10.1208/s12248-012-9378-x.
13. Dubey R. Bioequivalence challenges in development of fixed-dose combination products: looking beyond reformulation. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(3):325–332. DOI: 10.1517/17425247.2012.655723.
14. Миронов А. Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. – М.: Гриф и К; 2013; 280. [Mironov AN. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv. T. I. Moscow: Grif and K; 2013. (In Russ).].
15. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. 2016. [Pravila provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennyh sredstv Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza. 2016. (In Russ).].