

10
20
(ATORVASTATIN10 ANANTA,
ATORVASTATIN20 ANANTA)

1 : ;
: ;
10 20 ;
: , - ;
; (171).
- , : ,
- . 10 05.
- .
- 3- -3- - A (-)
- - - , , -3- -3-
- A , - - , .
- - ;
- , , .
- , ,
»).

1 2 .
- - . 30 %.
14 % ,
25 % 9 % /
C_{max} AUC (

« - »), (30 % C_{max} AUC), .
 _____, (. « »).
 _____, / , 0,25, 381 . 98 % , .
 _____, (. « » « »).
in vitro - - - - - *in vitro* 70 %
 _____ P450 3A4, _____)).
 _____ / , _____
 14 _____ - - - 20 30
 _____ 2 % .
 _____ (40 % C_{max} 30 % AUC) ,
 (65) , _____ « »).
 _____ , _____
 _____ (10 17 , n = 29), _____ 8-
 _____ (20 % C_{max} 10 %
 _____ AUC). _____ , _____
 _____) . _____ « » , «
 _____ : _____ , _____ , _____ , _____
 _____ C_{max} AUC 4 _____ C_{max} AUC 16- 11- _____ (.
 « »).

--	--

	()	AUC&	C _{max} &
# 5,2 / / ,	10 1 28	8,69	10,66
# 500 / 200 ,7	10 ()	9,36	8,58
# 750 8 , 10	20	7,88	10,60
#, ‡ 400 / 400 , 15	40 1 4	3,93	4,31
# 500 ,9	80 1 8	4,54	5,38
# 300 / 100 ,9	10 1 4	3,45	2,25
# 200 1 , 4	40	3,32	1,20
# 700 / 100 , 14	10 1 4	2,53	2,84
# 1400 2 ,14	10 1 4	2,30	4,04
# 1250 2 , 14	10 1 28	1,74	2,22
# , 240 1 *	40 1	1,37	1,16
28 240 1 ,	40 1	1,51	1,00
7 500 4 ,	10 1	1,33	1,38
10 ,	80 1	1,18	0,91
2 300 4 ,	10 1 2	1,00	0,89

24	10 2	,	40 1		0,74**
17	TC® 30 4	,	10 1	8	0,66
14	600 1	,	10	3	0,59
# 7	600 1 ()†	,	40 1		1,12
# 5	600 1 ()†	,	40 1		0,20
# 7	600	,	40 1		1,35
# 7	160 1	,	40 1		1,03
# 7	800 3	,	40 1		2,32

&

).

#

».

*

**

†

‡

	/ ()	AUC	C _{max}

80 1 15	600	1,03	0,89
80 1 10	# 0,25 1 ,20	1,15	1,20
40 1 22	2 1 ,		
	- 1 1,28		1,23
	- 35 1,19		1,30
10	500 2 / 200 2 ,7	1,08	0,96
10 1 4	14 1400 2 ,	0,73	0,82
10 1 4	700 2 / 100 2 ,14	0,99	0,94

#

«

».

а) (IIa IIb) . () ,

(III) (IV) ,

() ,

10 17

a)
$$\frac{190}{160} \cdot \frac{4,91}{4,41}$$

» «

CYP 3A4 () (.

»). P450 3A4.

CYP 3A4 (. 3 ,) .

CYP3A4 (, , , , , , , , , , ,) .

CYP3A4 (1) . (. 3) .

CYP3A4, ,

CYP 3A4

(1,2)

AUC

80

(500

(20 «

»).

»).

AUC

+

C

+

20 ;

+

+

«

»

«

»).

40

AUC

40

200

(20

«

»).

«

»

«

»).

OATPIB1.

OATPIB1 (

)

10

AUC

5,2 / /

(«

(«

»).

»).

3 (

«

», «

», «

»).

3.

		*
), ()	(+	
(+)		

$\frac{1}{1 + \frac{1}{1 + \frac{1}{1 + \dots}}}$	20
$\frac{1}{1 + \frac{1}{1 + \frac{1}{1 + \dots}}}$	40

/
 - -
 (. «
 »).

(. «
 »).

P450 3A4.

P450 3A4 (

(40)

(240)

35 %.

(0,74)

(10 1)

(500 1)

()

(. 1).

1).

(() ,) , (. « »).

(. « »). AUC (. « »).

10 CYP3A4 () -

;

;

;

;

« - - »

6 80

65 75

65)

(. « » « »).

- ;
- ;
- ;
- ;
- /

(70)

(, 5), 5 7

5),

(5),

()

(10)

CYP3A4

CYP3A4

7

)(«

»).

-
7

()

).

).

(I V

(. « »).

2 4 % 15 20 %

100

3 4-

89 %

(. « »).

(45 %),
1

2 4

10 20 1
40 1
/

10 80

10 /

(10 17)

10 20

4

1

10 80

(,)

(. «

»,«

- - ()

»).

(. «

»,«

»).

C ().

(+ +),

+

+

+

+

20 ,

40 ,

(.

« » «

»).

10-17

», «

»).

(. «

»).

10

4

(n=8755), 17 2 %

(% 2 %).

4

*	N=8755	10 N=3908	20 N=188	40 N=604	80 N=4055	N=7311
	8,3	12,9	5,3	7	4,2	8,2
	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
	6	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
	5,7	6,9	6,4	8	4,1	5,6
	4,7	5,9	3,2	6	3,3	4,3
	4	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
' -	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
'	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3
	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
	3	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

* > 2 %

Text with various symbols and punctuation marks.

1. В соответствии с условиями договора, заключенного между сторонами от 10.10.2017 г. (далее - Договор), Заказчик обязуется принять и оплатить работы, выполненные Исполнителем в соответствии с Техническим заданием, прилагаемым к Договору, а Исполнитель обязуется выполнить работы в соответствии с Техническим заданием, принятым Заказчиком, и сдать их в срок, установленный в Договоре.

2. Стоимость работ по Договору составляет 10 000 000 (Десять миллионов) рублей, в том числе НДС 18% - 1 800 000 рублей.

3. Оплата производится Заказчиком Исполнителю в течение 3 (трех) рабочих дней с даты подписания Акта сдачи-приемки выполненных работ.

4. Исполнитель гарантирует, что работы выполнены в соответствии с требованиями Технического задания, принятого Заказчиком, и не нарушают законные интересы третьих лиц.

5. Настоящий договор вступает в силу с даты его подписания обеими сторонами.

6. В случае неисполнения Исполнителем своих обязательств по Договору, Заказчик имеет право потребовать от Исполнителя возмещения убытков, причиненных неисполнением обязательств.

7. Настоящий договор составлен в двух экземплярах, каждый из которых имеет равную юридическую силу. Один экземпляр договора остается у Исполнителя, другой - у Заказчика.

8. Подпись Заказчика: _____

9. Подпись Исполнителя: _____

10. Дата: _____

2,5 %

3)

0,8 %

3

0,4 %

(10 17).

10

« »).

(1

3

;



30°

10 3

1505

- 517 588,

1, 2

10 ,
20
(ATORVASTATIN10 ANANTA,
ATORVASTATIN20 ANANTA)

1

10 20 ;

(171).

10 05.

3- -3-

A (-)

3- -3-

A

»).

1 2

14 %

30 %

25 % 9 %

C_{max} AUC (

« - »),

(30 % C_{max} AUC),

381 98 %

»).

0,25,

(« » « »).

in vitro

in vitro
70 %

P450 3A4,

in vitro

(« »).

14

20 30

2 %

(40 % C_{max} 30 % AUC)

(65),

(« »).

(10 17 , n = 29),

8-

20 %

C_{max}

10 %

AUC).

»).

C_{max} AUC 4

C_{max} AUC

16-

11-

»).

	()	AUC&	C _{max} &
# 5,2 / / ,	10 1 28	8,69	10,66
# 500 / 200 ,7	10 ()	9,36	8,58
# 750 8 ,	20	7,88	10,60
#, ‡ 400 / 400 ,	40 1 4	3,93	4,31
# 500 ,9	80 1 8	4,54	5,38
# 300 / 100 ,9	10 1 4	3,45	2,25
# 200 1 ,	40	3,32	1,20
# 700 / 100 ,	10 1 4	2,53	2,84

# ,14	1400 2	10 1 4	2,30	4,04
# 14	1250 2	10 1 28	1,74	2,22
# *	, 240 1	40 1	1,37	1,16
28	240 1	40 1	1,51	1,00
7	500 4	10 1	1,33	1,38
	10 ,	80 1	1,18	0,91
2	300 4	10 1 2	1,00	0,89
24	10 2	40 1 8		0,74**
17	TC® 30 4	10 1 15	0,66	0,67
14	600 1	10 3	0,59	1,01
# 7 -)†	600 1	40 1	1,12	2,90
# 5 ()†	600 1	40 1	0,20	0,60
# 7	600	40 1	1,35	1,00
# 7	160 1	40 1	1,03	1,02
# 7	800 3	40 1	2,32	2,66

& ()
)
. « » «

* ».
AUC (AUC 2,5) / C_{max} (max 1,71)

(750 - 1,2).

8-16

**
†

‡

	/ ()	AUC	C _{max}
80 1 15	600	1,03	0,89
80 1 10	# 0,25 1 ,20	1,15	1,20
40 1 22	2 - 1 - 35	1,28 1,19	1,23 1,30
10	500 2 / 200 2 ,7	1,08	0,96
10 1 4	1400 2 14	0,73	0,82
10 1 4	700 2 / 100 2 ,14	0,99	0,94

#

«

».

-, ;
- .
- ;
- ;
- , ;
- .

(IIa IIb). (IV).
(III),
(),

10 17

a) $\frac{3 \cdot 190}{(4,91)}$ / $\frac{3 \cdot 160}{(4,41)}$:

CYP 3A4 () (.)
« » « »).

CYP 3A4 CYP 3A4. P450 3A4. (. 3 ,).

CYP3A4 (, , , , , , ,).

(. CYP3A4 (1).) (. 3).

CYP3A4, , CYP3A4

, CYP 3A4

(1,2 CYP 3A4). 80 (500

) AUC (. 20 « »). » «

»). AUC + C

, + + (.

« » « »). , 20 ; , 40 ,

, AUC »). , , 40 200

20 (. « » « »). OATPIB1. OATPIB1 () 10

, 5,2 / / AUC (. « »). 3 (. «

», « »), « »).

	/	*
	(+	
	(+)	
	(+ *,	20
	()	40
	()	

(. « , »).

(. « »).

P450 3A4.

P450 3A4 (

(40)

(240)

35 %.

(0,74)

(10 1)

(500 1)

()

(. 1).

1).

,

,

,

,

,

,

(.

.

.

,

(
(

)

,

,

)

.

.

(. «

»).

(. «

»).

,

.

AUC

(. «

»).

,

.

,

,

,

.

.

,

.

.

,

.

.

,

.

,

,

,

()

10

CYP3A4 (

)

/

,

() –

,

,

(
0,7 %
10, 20, 40 80

3

2

)
0,2 %, 0,2 %, 0,6 % 2,3 %

()

. 18 30

« »).

HbA1c

« - - »

80

6

65 75

65)

(. « » « »).

- ;
 - ;
 - ;
 - ;
 - ;
- (70) /

_____ ()

_____).

_____ ,

_____ ,

_____ ,

_____).

_____ ,

_____ (. « »).

_____ 2 4 % 15 20 %

_____ ,

_____ ,

_____ 100 ,

_____ 3 4- / ,

_____ , 89 % ,

10-17

», « (« »). - « »). 10

4 , , , (n=8755), 17 2 % - , 2 % (%).

*	- N=8755	10 N=3908	20 N=188	40 N=604	80 N=4055	N=7311
	8,3	12,9	5,3	7	4,2	8,2
	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
	6	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
	5,7	6,9	6,4	8	4,1	5,6
	4,7	5,9	3,2	6	3,3	4,3
	4	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
' -	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
'	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3
	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
	3	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9

	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----

*

> 2 %

-

,

:

-

:

,

,

,

,

,

,

,

,

,

:

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

;

:

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

-

,

,

,

:

,

,

,

,

,

;

,

,

,

,

,

,

,

-

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

(

),

,

,

;

,

,

,

,

,

-

,

,

:

,

,

;

-

:

;

-

,

,

:

,

,

,

,

,

,

,

,

(

),

;

-

,

:

,

,

,

,

,

,

,

,

,

;

-

:

,

,

;

-

:

;

;

;

-

:

,

,

,

;

-

:

,

,

,

,

,

,

,

;

-

:

,

;

-

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

-

,

:

,

,

,

,

;

-

-

:

,

,

,

,

,

,

,

;

-

:

:

,

;

:

.

-

-

,

,

,

2,5 % (3) 0,8 % ,
(10 17). 10 3 0,4 %
« »). (1)
(3) . ;

30° .

. 10 , 3 .

-28, . , , , , -410208, .

1,2 , / , , , , .