

# Изучение влияния приёма пищи на биодоступность, безопасность и переносимость лекарственного препарата Атериксен<sup>®</sup>, таблетки, 100 мг у здоровых добровольцев

Василюк В. Б.<sup>1</sup>, Джурко Ю. А.<sup>2</sup>, Глобенко А. А.<sup>3</sup>, Шитов Л. Н.<sup>2</sup>, Шабров В. Н.<sup>2</sup>, Пасько М. А.<sup>3</sup>, Ковчан О. В.<sup>3</sup>, Капашин А. В.<sup>3</sup>, Башкатова А. И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — ООО «Научно-исследовательский центр «ЭкоБезопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ООО «КАЯР», Ярославль, Российская Федерация

<sup>3</sup> — АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

**Аннотация. Цель исследования.** Первичной целью исследования являлась оценка влияния приёма пищи на биодоступность лекарственного препарата Атериксен<sup>®</sup>, таблетки, 100 мг после его однократного приёма натощак и после еды. Дополнительная цель заключалась в оценке фармакокинетических параметров, безопасности и переносимости препарата Атериксен<sup>®</sup> при его однократном приёме в дозе 100 мг натощак и после приёма пищи. **Материал и методы.** В исследование включали здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет. В связи с отсутствием данных о внутрииндивидуальной вариабельности основных фармакокинетических параметров действующего вещества препарата Атериксен<sup>®</sup> (XC221GI, 1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион) в исследовании применялся адаптивный последовательный подход. На Этапе I было рандомизировано 24 добровольца (по 12 в каждой группе): группа 1 (последовательность ААВ) принимала терапию А (приём препарата натощак) в периоде I, терапию А в периоде II и терапию В (приём препарата после еды) в периоде III, группа 2 (последовательность ВВА) принимала терапию В в периоде I, терапию В в периоде II и терапию А в периоде III. В каждом периоде исследования у добровольцев отбирали образцы крови до и в течение 12 ч после приёма препарата исследования. Количественное определение действующего вещества XC221GI в образцах плазмы крови проводилось валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Безопасность препарата оценивали по количеству и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ), зарегистрированных на основании жалоб, данных физикального осмотра, а также по изменениям лабораторных показателей и электрокардиографического исследования (ЭКГ). Переносимость исследуемого препарата оценивали по доле добровольцев, досрочно прекративших участие в исследовании из-за возникновения НЯ/СНЯ. **Результаты исследования.** 24 рандомизированных добровольца завершили исследование полностью в соответствии с одобренным протоколом исследования. Усреднённые профили фармакокинетических кривых XC221GI при приёме исследуемого препарата натощак и после приёма пищи имели близкие формы. Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений первичных показателей ( $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$ ) XC221GI, а также  $AUC_{(0-\infty)}$  соответствовали пределам эквивалентности 80,00–125,00 %, при этом было отмечено небольшое по абсолютной величине, но статистически значимое различие по времени достижения максимальной концентрации исследуемого вещества. На протяжении исследования у 2 добровольцев при приёме препарата после приёма пищи отмечались НЯ в виде снижения количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и значения гематокрита. Все зарегистрированные НЯ имели лёгкую степень тяжести. Связь НЯ с исследуемым препаратом по оценке врача-исследователя была расценена как сомнительная. **Заключение.** Результаты исследования показали отсутствие влияния фактора приёма пищи на биодоступность лекарственного препарата Атериксен<sup>®</sup>, таблетки, 100 мг, а также его безопасность и хорошую переносимость при однократном приёме здоровыми добровольцами в дозе 100 мг.

**Ключевые слова:** биодоступность; Атериксен; приём пищи; фармакокинетика; безопасность; переносимость; перекрёстное исследование; здоровые добровольцы

## Для цитирования:

Василюк В. Б., Джурко Ю. А., Глобенко А. А., Шитов Л. Н., Шабров В. Н., Пасько М. А., Ковчан О. В., Капашин А. В., Башкатова А. И. Изучение влияния приёма пищи на биодоступность, безопасность и переносимость лекарственного препарата Атериксен<sup>®</sup>, таблетки, 100 мг у здоровых добровольцев. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(2):37–44. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-37-44>

**Поступила:** 04 мая 2023 г. **Принята:** 04 мая 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

## Study of the effect of food on the bioavailability, safety and tolerability of Aterixen<sup>®</sup> 100 mg tablet in healthy volunteers

Vasily B. Vasilyuk<sup>1</sup>, Yuri A. Dzhurko<sup>2</sup>, Alexander A. Globenko<sup>3</sup>, Leonid N. Schitov<sup>2</sup>, Vitaly N. Shabrov<sup>2</sup>, Maxim A. Pasko<sup>3</sup>, Olga V. Kovchan<sup>3</sup>, Anzhelika I. Bashkatova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Scientific Research Center Eco-Safety LLC, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> — KAYAR LLC, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>3</sup> — Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

**Abstract. The aim.** The primary objective of the study was to evaluate the effect of food on the bioavailability of Aterixen<sup>®</sup> 100 mg tablet after single oral dose under fasting or fed conditions. The secondary objective was to evaluate the pharmacokinetic parameters, safety, and tolerability of Aterixen<sup>®</sup> 100 mg tablet after single oral dose under fasting or fed conditions. **Materials and methods.** Healthy male and female volunteers aged 18 to 45 years were included in the study. Due to lack of data about intra-individual variability of the main pharmacokinetic parameters of the active substance in Aterixen<sup>®</sup> (XC221GI, 1-[2-(1-Methylimidazol-4-yl)-ethyl]perhydroazin-2,6-dione), an adaptive group sequential approach was used in the study. At Stage I, 24 volunteers were randomized into 2 groups (12 in each group): Group 1 (sequence AAB) received treatment A (administration of the drug under fasting conditions) during period I, treatment A during period II and treatment B (administration of the drug under fed conditions) during period III, Group 2 (sequence BBA) received therapy B during period I, therapy B during period II, and therapy A during period III. In each study period, serial blood samples were collected before and throughout 12 h after administration of the study drug. The quantification of the active substance XC221GI in plasma samples was performed using a validated high-performance liquid chromatography method with mass spectrometric detection. Safety evaluation was performed on the basis of frequency and severity of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs), which were registered based on complaints, physical examination, laboratory tests, and electrocardiography (ECG). Drug tolerability was evaluated in terms of proportion of volunteers who prematurely discontinued participation in the study

due to AE/SAE. **Results.** 24 randomized volunteers completed the study in compliance with the approved study protocol. The averaged pharmacokinetic curves profiles of XC221GI had similar shapes under fasting and fed conditions. Confidence intervals for the ratio of the geometric means for the primary parameters ( $AUC_{(0-t)}$  and  $C_{max}$ ) of XC221GI and  $AUC_{(0-\infty)}$  were within the 80-125 % acceptance interval, while a small in absolute value, but statistically significant differences were noted in time until  $C_{max}$  is reached. Throughout the study, 2 volunteers reported AEs (low RBC count, low hemoglobin concentration, and low hematocrit value) after receiving the study drug under fed conditions. All reported AEs were mild. The relationship between AEs and the study drug product was assessed by investigator as doubtful. **Conclusion.** The results of this study indicate that food does not affect the bioavailability of Aterixen® 100 mg, tablets, and the single oral dose of 100 mg was safe and well tolerated by healthy volunteers.

**Keywords:** bioavailability; Aterixen; food effect; pharmacokinetics; safety; tolerability; crossover study; healthy volunteers

**For citations:**

Vasilyuk VB, Dzhurko YuA, Globenko AA, Shitov LN, Shabrov VN, Pasko MA, Kovchan OV, Kapashin AV, Bashkatova AI. Study of the effect of food on the bioavailability, safety and tolerability of Aterixen® 100 mg tablet in healthy volunteer. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2023;(2):37–44. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-37-44>

**Received:** May 4, 2023. **Accepted:** May 4, 2023. **Published:** June 30, 2023.

**Введение / Introduction**

С декабря 2019 года вспышка новой коронавирусной инфекции, вызывающая обширные поражения лёгочной ткани с большим количеством осложнений, среди которых наблюдался тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС), начала распространяться по всему миру. В марте 2020 г. Всемирная Организация Здравоохранения объявила, что распространение коронавирусной инфекции приобрело характер пандемии. За прошедшее время крупнейшими фармацевтическими компаниями и научными институтами были разработаны вакцины, внедрены высокочувствительные тест-системы, а также разработаны новые лекарственные препараты для лечения коронавирусной инфекции. Несмотря на значительные успехи в лечении тяжёлых форм заболевания, отмечается появление новых штаммов коронавируса, характеризующихся повышенной контагиозностью с преобладанием лёгкого и среднетяжёлого течения. К последним можно отнести штамм Омикрон, инкубационный период которого составляет от 2 до 7 суток (в среднем 3–4 суток), что значительно превосходит показатели ранее выявляемых штаммов [1–3].

Лёгкая форма коронавирусной болезни наиболее часто встречается среди лиц молодого и среднего возраста. Для данных пациентов характерна высокая мобильность, что способствует активному распространению заболевания в популяции. Симптомы лёгкой формы коронавирусной болезни носят неспецифический характер и, часто протекая под видом ОРВИ, проявляются в виде повышения температуры тела до субфебрильных значений (< 38 °С), появления кашля, слабости и боли в горле. Большинство пациентов с лёгкой формой коронавирусной инфекции не имеют хронических заболеваний и относятся к социально-активной части населения, что важно учитывать для раннего выявления и локализации заболевания [3, 4].

Препарат Атериксен® представляет собой оригинальный лекарственный препарат, обладающий противовоспалительной активностью. В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано снижение выработки провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, а также хемокинов IP-10 (CXCL10) и MIG (CXCL9), являющихся медиаторами острой фазы

воспаления, лихорадки и «цитокинового шторма» [5]. В клиническом исследовании III фазы препарат продемонстрировал свою эффективность при лечении лёгких форм коронавирусной болезни, достоверно снижая частоту перехода к среднетяжёлому течению [6].

**Материалы и методы / Materials and methods**

Было проведено открытое рандомизированное перекрёстное исследование с 2 видами терапии (натощак и после еды), 3 периодами, 2 последовательностями и адаптивным, двухэтапным дизайном для оценки влияния приёма пищи на биодоступность препарата Атериксен®, таблетки, 100 мг при однократном приёме здоровыми добровольцами (идентификатор на портале [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) — NCT05295121) [7]. Исследование было начато после получения Разрешения на проведение клинического исследования Министерства здравоохранения РФ (№ 889 от 23.12.2021 г.) и одобрения Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ (Выписка из протокола № 290 от 26 октября 2021 г.), а также одобрения Независимого (локального) этического комитета исследовательского центра (Выписка № 5 из протокола заседания № 223 от 03 февраля 2022 года).

Все добровольцы, принявшие участие в исследовании, соответствовали критериям включения: лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет (включительно) с индексом массы тела (ИМТ) в пределах  $18,5 \leq \text{ИМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$  при массе тела не менее 45 кг и не более 100 кг; наличие подписанного согласия добровольца на участие в исследовании; верифицированный диагноз «здоров»; согласие добровольца (в т. ч. партнерши) на использование адекватных методов контрацепции в течение исследования и 3 недель после его завершения; жизненно важные показатели в пределах нормы.

К основным критериям невключения относились: повышенная чувствительность к действующему веществу препарата Атериксен® (XC221GI, 1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион) и/или любому другому компоненту исследуемого препарата; отягощённый аллергологический анамнез; наличие в анамнезе бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых

пазух, аллергического ринита; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы—галактозы; хронические заболевания; острые инфекционные заболевания в течение 30 дней до начала исследования; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии); приём любых лекарственных препаратов в течение 14 дней до скрининга; приём лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или функцию печени менее чем за 30 дней до скрининга; значения жизненно важных и лабораторных показателей, выходящие за пределы референтных интервалов; приём более 10 ед. алкоголя в неделю; курение более 10 сигарет в день и неспособность воздержаться от курения за 48 ч до начала исследования и в ходе пребывания в стационаре; особая диета, употребление алкоголя, кофеина и ксантинсодержащих продуктов за 72 ч до приёма исследуемого препарата, употребление цитрусовых, клюквы и продуктов их содержащих, препаратов или продуктов с содержанием зверобоя — за 7 дней до приёма исследуемого препарата; беременность, период грудного вскармливания, положительный тест мочи на беременность (для женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом); использование добровольцем-женщиной гормональных контрацептивов в течение 2 мес. до приёма исследуемого препарата и др.

Критериями исключения являлись: отзыв добровольцем согласия на участие в исследовании; СНЯ, независимо от причинно-следственной связи с приёмом препарата; любое другое НЯ, если исследователь считал, что в интересах добровольца прекратить участие в исследовании; пропуск двух подряд или четырёх и более отборов крови для определения фармакокинетических параметров в течение одного периода исследования фармакокинетики; нарушение требований протокола исследования; необходимость проведения лечения, которое может повлиять на фармакокинетические параметры исследуемого препарата; рвота и/или диарея у добровольца в течение 24 ч до приёма исследуемого препарата или в течение 3 ч после приёма исследуемого препарата и др.

Схема дизайна исследования приведена на рис. 1.

В связи с отсутствием данных по внутрииндивидуальной вариабельности основных фармакокинетических параметров препарата Атериксен®, в данном исследовании применялся адаптивный последовательный подход (модифицированный по *Molins E et al.* (2017) метод Potvin тип C) [8, 9].

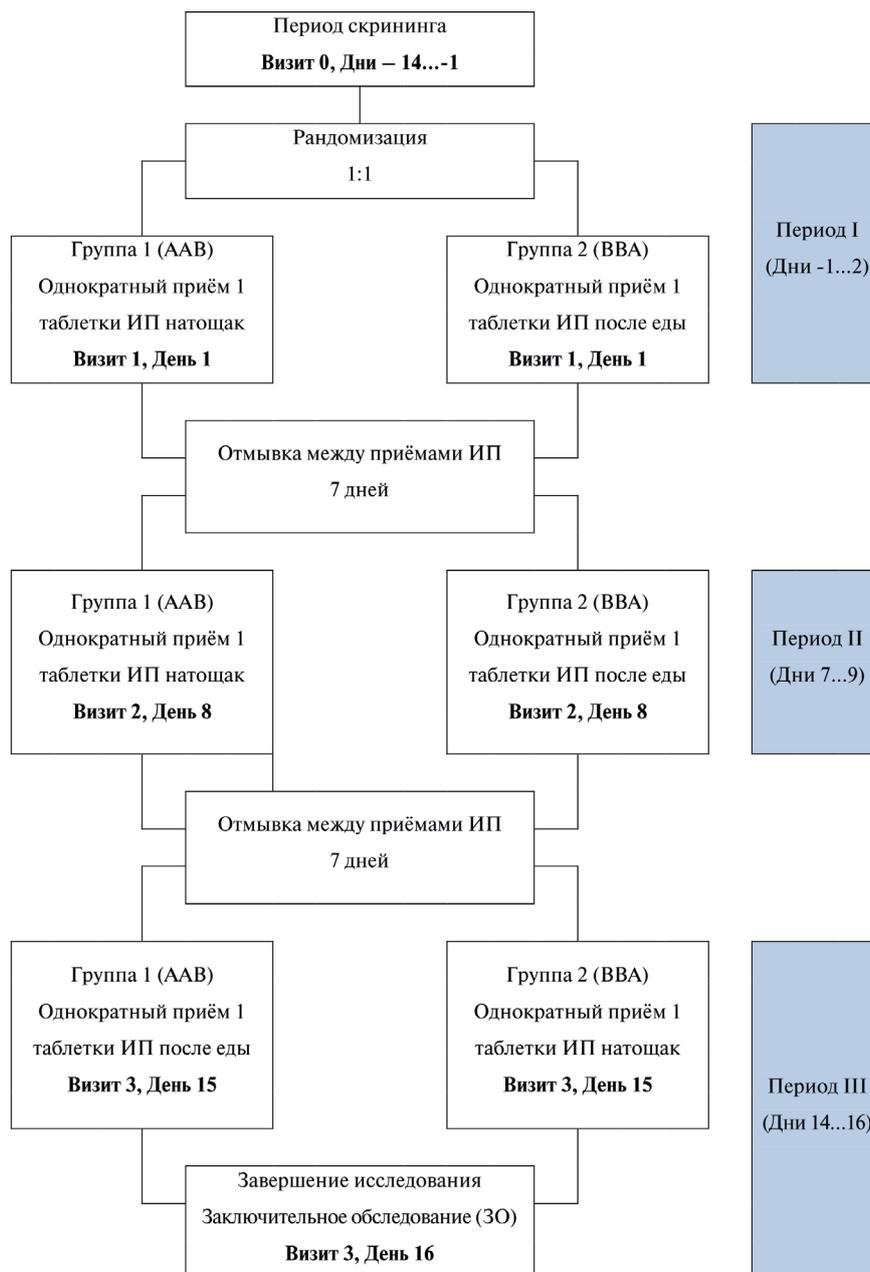
На этапе I было рандомизировано 24 добровольца, которые были распределены по 12 человек в каждую последовательность приёма: добровольцы из группы 1 (последовательность ААВ) принимали терапию А (приём натощак) в периоде I и II, а терапию В (приём после еды) — в периоде III, добровольцы из группы 2 (последовательность ВВА) принимали терапию В в периодах I и II, терапию А — в периоде III.

Рацион стандартизованного завтрака, в соответствии с руководством Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) «Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies» [10], включал повышенное содержание жиров, с общей калорийностью 800–1000 ккал (жиров 500–600 ккал, белков 150 ккал, углеводов 250 ккал).

В каждом периоде исследования у добровольцев проводился отбор 16 образцов крови по 6 мл: до приёма исследуемого препарата, через 10 мин, 20 мин, 30 мин, 40 мин, 50 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч после приёма исследуемого препарата. Таким образом, было обеспечено более 3 точек отбора проб на фазе абсорбции и не менее 5 на фазе элиминации действующего вещества. Общая продолжительность наблюдения за концентрацией ХС221GI в организме добровольцев составила 12 ч (более 4 периодов полувыведения) [11, 12].

Количественное определение действующего вещества препарата Атериксен® — ХС221GI (1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион) в образцах плазмы крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Методика была валидирована по следующим характеристикам: селективность и специфичность, перенос пробы, нижний предел количественного определения, калибровочная кривая, точность, прецизионность, линейность отклика, эффект матрицы, стабильность. Методика валидирована в диапазоне концентраций 1,00–400,00 нг/мл.

На основании полученных результатов измерения концентрации действующего вещества ХС221GI в плазме крови добровольцев определяли и/или вычисляли следующие фармакокинетические показатели: максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ); время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ); площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация — время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации во временной точке  $t$  ( $AUC_{(0-t)}$ ); площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация — время» от начального момента времени до бесконечности ( $AUC_{(0-\infty)}$ ); период полувыведения ( $t_{1/2}$ ); среднее время удержания препарата в плазме (MRT); константа скорости элиминации ( $K_{el}$ ); кажущийся объём распределения ( $V_d$ ); отношение максимальной концентрации к площади под кривой «плазменная концентрация — время» за время наблюдения ( $C_{max}/AUC_{(0-t)}$ ); отношение площади под кривой «плазменная концентрация — время» за время наблюдения к расчётной площади под кривой «плазменная концентрация — время» от нуля до бесконечности ( $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$ );  $f'$  — относительная биодоступность ( $AUC_{(0-t)(fed)}/AUC_{(0-t)(fasting)}$ );  $f''$  — относительная скорость абсорбции ( $C_{max(fed)}/C_{max(fasting)}$ ).



**Рис. 1.** Схема дизайна исследования

**Fig. 1.** Study design diagram

*Примечания:* А — приём препарата натощак; В — приём препарата после еды; ИП — исследуемый препарат.

*Notes:* A — drug administration under fasting conditions; B — drug administration under fed conditions; ИП — study drug.

Для расчётов всех вышеуказанных параметров использовалось фактическое время получения образцов. Вывод о влиянии приёма пищи на биодоступность исследуемого препарата основывался на показателях  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$ . Остальные фармакокинетические параметры приведены в описательном виде, без дополнительной интерпретации. Для оценки влияния приёма пищи на биодоступность использовался метод, основанный на расчёте двусторонних доверительных

интервалов (ДИ) для отношения средних геометрических значений анализируемых параметров ( $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$ ) препарата Атериксен® при приёме натощак (терапия А, fasting) и после еды (терапия В, fed). В соответствии с руководством FDA [10], вывод об отсутствии влияния приёма пищи на биодоступность препарата Атериксен® делали, если 90 % ДИ для отношения fed/fasting геометрических средних значений  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$  находился в пределах 80–125 %.

Безопасность сравниваемых препаратов оценивали по следующим параметрам: нежелательные явления (НЯ) и серьёзные нежелательные явления (СНЯ); изменения данных осмотров и исследований (физикальный осмотр, основные жизненно важные показатели, лабораторные и инструментальные исследования). Переносимость оценивали по доле добровольцев, досрочно прекративших участие в исследовании из-за возникновения НЯ/СНЯ.

Статистический анализ проводился в предположении о логнормальном распределении параметров AUC и  $C_{max}$  и нормальном распределении остальных параметров за исключением  $t_{max}$ . В предположении о логнормальном распределении сравнение средних значений параметров для fed (терапия В, приём после еды) и fasting (терапия А, приём натощак) проводилось на основе мультипликативной модели, а ДИ построены для отношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; параметрический метод).

Статистическая модель дисперсионного анализа включала следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных. При проведении анализа после этапа I оценивалась последовательность + период + препарат + субъект (последовательность). Дисперсионный анализ использовался для проверки гипотез о статистической значимости вклада каждого из указанных факторов в наблюдаемую вариабельность. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации применялась при расчёте ДИ для отношения средних значений основных фармакокинетических параметров. Статистический анализ параметра  $t_{max}$  выполнен с по-

мощью непараметрического дисперсионного анализа (ANOVA) (критерий Манна–Уитни).

### Результаты и обсуждение / Results and discussion

Все рандомизированные добровольцы завершили исследование полностью в соответствии с утверждённым протоколом исследования.

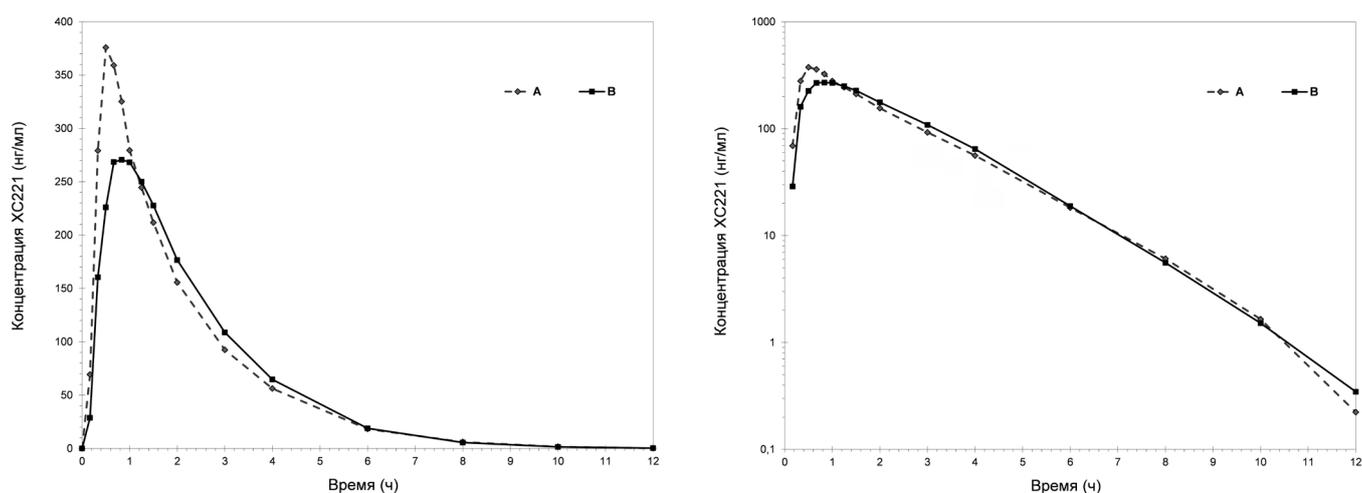
После получения фармакокинетических данных на первом этапе был проведён промежуточный анализ данных, по результатам которого необходимость в проведении второго этапа была признана нецелесообразной.

Усреднённые профили фармакокинетических кривых XC221GI при приёме исследуемого препарата натощак и после приёма пищи имели близкие формы (рис. 2).

Средние значения основных и дополнительных фармакокинетических параметров XC221GI после приёма исследуемого препарата натощак и после еды представлены в табл. 1.

Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений (натощак и после приёма пищи)  $AUC_{(0-t)}$ ,  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$  для XC221GI составили 93,8–113,83; 83,09–109,53 и 93,72–113,69, соответственно. Все показатели для действующего вещества соответствовали пределам эквивалентности 80,00–125,00 %.

Необходимо однако отметить небольшое по абсолютной величине, но статистически значимое различие по времени достижения максимальной концентрации исследуемого вещества, свидетельствующее о способности пищи незначительно замедлять всасывание препарата. При выполнении дисперсионного анализа фармакокинетического параметра  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  и  $C_{max}$  (логарифмически преобразованные данные)



**Рис. 2.** Усреднённые (среднее по варианту приёма) фармакокинетические профили концентраций XC221GI в плазме крови добровольцев при приёме исследуемого препарата натощак (А) и после еды (В) в линейных координатах (слева) и в полулогарифмических координатах (справа)

**Fig. 2.** Averaged pharmacokinetic profiles of XC221GI concentrations in the blood plasma of volunteers after an oral dose of the study drug under fasting (A) or fed conditions (B) in linear coordinates (left) and in semi-logarithmic coordinates (right)

Таблица 1

Фармакокинетические параметры XC221GI после приёма исследуемого препарата в дозе 100 мг натощак и после еды

Table 1

Pharmacokinetic parameters of XC221GI after a 100-mg oral dose under fasting or fed conditions

Фармакокинетический параметр	Приём натощак		Приём после еды	
	M	SD	M	SD
$C_{max}$ , нг/мл	408,98	258,13	350,41	210,78
$t_{max}$ , ч	0,61	0,27	0,94	0,53
$AUC_{(0-t)}$ , нг×ч/мл	776,95	439,47	751,37	448,38
$AUC_{(0-\infty)}$ , нг×ч/мл	780,56	440,00	754,89	449,57
$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$ , %	99,41	0,40	99,48	0,30
$C_{max}/AUC_{(0-t)}$ , ч <sup>-1</sup>	0,5260	0,1237	0,4806	0,1200
$K_{el} (\lambda z)$ , ч <sup>-1</sup>	0,59296	0,06054	0,63434	0,08695
$t_{1/2}$ , ч	1,18	0,13	1,11	0,17
MRT, ч	2,06	0,29	2,22	0,17
$V_d$ , л	294,88	180,11	266,05	123,35

Примечания: M — среднее арифметическое значение; SD — средне-квадратическое отклонение;  $C_{max}$  — максимальная концентрация в плазме;  $t_{max}$  — время достижения максимальной концентрации;  $AUC_{(0-t)}$  — площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация — время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации во временной точке t;  $AUC_{(0-\infty)}$  — площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация — время» от начального момента времени до бесконечности;  $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$  — отношение площади под кривой «плазменная концентрация — время» за время наблюдения к расчётной площади под кривой «плазменная концентрация — время» от нуля до бесконечности;  $C_{max}/AUC_{(0-t)}$  — отношение максимальной концентрации к площади под кривой «плазменная концентрация — время» за время наблюдения;  $t_{1/2}$  — период полувыведения; MRT — среднее время удержания препарата в плазме;  $K_{el}$  — константа скорости элиминации ( $\lambda z$ );  $V_d$  — кажущийся объём распределения.

Notes: M — arithmetic mean; SD — standard deviation;  $C_{max}$  — maximum plasma concentration;  $t_{max}$  — time until  $C_{max}$  is reached;  $AUC_{(0-t)}$  — area under the plasma concentration curve from administration to last observed concentration at time t;  $AUC_{(0-\infty)}$  — area under the plasma concentration curve extrapolated to infinite time;  $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$  — the ratio of the area under the plasma concentration-time curve during the observation time to the calculated area under the plasma concentration extrapolated to infinite time;  $C_{max}/AUC_{(0-t)}$  — the ratio of the maximum concentration to the area under the plasma concentration-time curve during the observation period;  $t_{1/2}$  — plasma concentration half-life; MRT — mean residence time;  $K_{el}$  — elimination rate constant ( $\lambda z$ );  $V_d$  — apparent volume of distribution.

было установлено, что для исследуемого вещества единственным фактором, вносящим значимый вклад в наблюдаемую вариабельность данных, являлись «Испытуемые» ( $p < 0,001$ ); вклад остальных факторов являлся статистически незначимым.

На протяжении всего исследования у 2 добровольцев после приёма пищи были зарегистрированы НЯ, их частота составила 8,33 % (2/24). В клиническом анализе крови обоих добровольцев определялось снижение показателя гематокрита и концентрации

гемоглобина, также было зафиксировано снижение числа эритроцитов у одного (4,17 %) из добровольцев. Не наблюдалось отклонений от нормы по результатам физикального осмотра, при оценке основных жизненно важных показателей, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и ЭКГ. После перорального приёма исследуемого препарата натощак НЯ не регистрировалось. Все выявленные НЯ имели лёгкую степень тяжести. С учётом того, что каждый доброволец за всё время исследования при сдаче образцов потерял около 330 мл крови, связь выявленных НЯ с исследуемым препаратом, по мнению главного исследователя, была расценена как сомнительная. СНЯ в ходе проведения исследования и после его завершения не отмечалось. Все рандомизированные добровольцы завершили исследование полностью в соответствии с утверждённым протоколом исследования, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

### Обсуждение / Discussion

Известно, что приём пищи может оказывать влияние на биодоступность, безопасность и эффективность лекарственных препаратов. Помимо фармакодинамического взаимодействия пищи и лекарственного препарата, ярким примером которого может служить тираминовый («сырный») синдром, возможны фармакокинетические взаимодействия за счёт ингибирования системы цитохромов, а также конкурентное взаимодействие молекул на уровне мембранных и/или плазменных белков-переносчиков. Помимо этого, приём пищи может уменьшать эффективную площадь всасывания, изменять pH в просвете желудка и/или двенадцатиперстной кишке, влиять на растворимость лекарственного препарата, тем самым ускоряя либо замедляя его абсорбцию [13]. При выборе режима дозирования и обоснования его безопасности оценка влияния приёма пищи имеет первостепенное значение. Проведённое исследование показало отсутствие влияния фактора приёма пищи на биодоступность препарата Атериксен®, таблетки, 100 мг, а также хорошую переносимость и безопасность исследуемого препарата при однократном приёме в дозе 100 мг.

### Заключение / Conclusion

В ходе исследования была проведена оценка фармакокинетических параметров лекарственного препарата Атериксен®, таблетки, 100 мг после его однократного приёма натощак и после приёма пищи. Так как 90 % ДИ для отношений средних геометрических значений  $AUC_{(0-t)}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  и  $C_{max}$  соответствовали пределам эквивалентности 80,00–125,00 %, был сделан вывод о том, что фактор приёма пищи не влияет на экспозицию препарата. В ходе исследования препарат хорошо переносился, все добровольцы завершили исследование согласно протоколу. У двух добровольцев

были зарегистрированы НЯ лёгкой степени тяжести, их связь с приёмом препарата была расценена как сомнительная.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ  
ADDITIONAL INFORMATION**

**Участие авторов.** Глобенко А. А., Капашин А. В. — концепция и дизайн исследования; Василюк В. Б.,

Джурко Ю. А., Шитов Л. Н., Шабров В. Н. — сбор и статистическая обработка данных; Пасько М. А., Капашин А. В. — написание текста; Ковчан О. В., Башкатова А. И. — редактирование.

**Participation of authors.** Globenko AA, Kapashin AV — study concept and design; Vasilyuk VB, Dzhurko YuA, Shitov LN, Shabrov VN — data collection and statistical processing; Pasko MA, Kapashin AV — writing the manuscript; Kovchan OV, Bashkatova AI — editing.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS**

**Василюк Василий Богданович**

e-mail: vasilyuk\_vb@ecosafety.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>  
SPIN-код: 1459-5548  
Управляющий ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Vasily B. Vasilyuk**

e-mail: vasilyuk\_vb@ecosafety.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>  
SPIN code: 1459-5548  
Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, St. Petersburg, Russian Federation

**Джурко Юрий Александрович**

e-mail: y.dzhurko@qayar.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5901-8120>  
Заведующий биоаналитической лабораторией ООО «КАЯР», Ярославль, Российская Федерация

**Yuri A. Dzhurko**

e-mail: y.dzhurko@qayar.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5901-8120>  
Head of the Bioanalytical Laboratory, KAYAR LLC, Yaroslavl, Russian Federation

**Глобенко Александр Александрович**

e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>  
SPIN-код: 8135-0575  
Руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

**Alexander A. Globenko**

e-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>  
SPIN code: 8135-0575  
Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

**Шитов Леонид Николаевич**

e-mail: l.schitov@qayar.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3210-4264>  
Ведущий специалист по фармакокинетике ООО «КАЯР», Ярославль, Российская Федерация

**Leonid N. Schitov**

e-mail: l.schitov@qayar.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3210-4264>  
Leading specialist in pharmacokinetics, KAYAR LLC, Yaroslavl, Russian Federation

**Шабров Виталий Николаевич**

e-mail: v.shabrov@qayar.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7614-5057>  
Старший аналитик ООО «КАЯР», Ярославль, Российская Федерация

**Vitaly N. Shabrov**

e-mail: v.shabrov@qayar.ru  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7614-5057>  
Senior Analyst, KAYAR LLC, Yaroslavl, Russian Federation

**Пасько Максим Андреевич**

*Автор, ответственный за переписку*  
e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>  
Специалист группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

**Maxim A. Pasko**

*Corresponding author*  
e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>  
Specialist of the group for development and analysis of the clinical trial documents and registration dossiers Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

**Ковчан Ольга Валентиновна**

e-mail: Olga.Kovchan@valentapharm.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0439-9402>  
 Менеджер группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

**Капашин Алексей Валерьевич**

e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>  
 Руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

**Башкатова Анжелика Игоревна**

e-mail: Anzhelika.Cherenkova@valentapharm.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0490-474X>  
 Менеджер группы клинических исследований АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

**Olga V. Kovchan**

e-mail: Olga.Kovchan@valentapharm.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0439-9402>  
 Manager of the group for development and analysis of the clinical trial documents and registration dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

**Aleksey V. Kapashin**

e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>  
 Head of the group for development and analysis of the clinical trial documents and registration dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

**Anzhelika I. Bashkatova**

e-mail: Anzhelika.Cherenkova@valentapharm.com  
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0490-474X>  
 Clinical Research Group Manager, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

**Список литературы / References**

1. Сорокина Е.С., Яхиббаева Д.Р. Статистика коронавируса в РФ за 2020–2021. *Международная научно-практическая конференция*. 2022;132–137. [Sorokina ES, Yakhibbaeva DR. Statistics of coronaviruses of the Russian Federation for 2020–2021. *International scientific conference*. 2022;132–137. (In Russ).]
2. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2023. Доступно на <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). МЗ РФ. Версия 17 (14.12.2022). [Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). MZ RF. Versiya 17 (14.12.2022). (In Russ).]
4. Денисенко А.С., Рисс М.Е., Никитина Н.Н., Кропачев И.Г. Особенности клиники и течения легкой формы коронавирусной инфекции. *Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки*. 2022;127(2):94–97. [Denisenko AS, Riss ME, Nikitina NN, Kropachev IG. Features of the clinic and the course of mild coronaviral infection. *Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences*. 2022;127(2):94–97. (In Russ).]. DOI: 10.34680/2076-8052.2022.2(127).94–97.
5. ИМП. Препарат Атериксен. РУ № ЛП-007921. Дата регистрации 28.02.2022. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=da6eb5f5-e350-446e-80a5-2ab44916fa9b](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=da6eb5f5-e350-446e-80a5-2ab44916fa9b).
6. Отчёт о клиническом исследовании «Многоцентровое, адаптивное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата ХС221, таблетки, 100 мг у пациентов с COVID 19 лёгкого течения». Москва: 2022. [Otchet o klinicheskom issledovanii «Mnogocentrovое, adaptivное, randomizirovanное, dvoynое slepое, placebo-kontroliruemое issledovanie po ocenke effektivnosti i bezopasnosti preparata ХС221, tabletki, 100 mg u pacientov s COVID 19 legkogo techeniya». Moscow: 2022. (In Russ).].

7. Отчёт о клиническом исследовании «Открытое рандомизированное перекрестное исследование с 2 видами терапии (натошак и после еды), 3 периодами, 2 последовательностями и адаптивным, двухэтапным дизайном для оценки влияния приема пищи на биодоступность препарата ХС221, таблетки, 100 мг при однократном приеме здоровыми добровольцами». Москва: 2022. [Otchet o klinicheskom issledovanii «Otkrytoe randomizirovanное perekrestное issledovanie s 2 vidami terapii (natoshchak i после edy), 3 periodami, 2 posledovatelynostyami i adaptivным, dvuhetapnym dizajnom dlya ocenki vliyaniya priema pishchi na biodostupnost' preparata HS221, tabletki, 100 mg pri odnokratnom prieme zdorovymi dobrovol'cami». Moscow: 2022. (In Russ).].
8. Molins E, Cobo E, Ocaña J. Two-stage designs versus European scaled average designs in bioequivalence studies for highly variable drugs: Which to choose? *Stat Med*. 2017 Dec 30;36(30):4777–4788. DOI: 10.1002/sim.7452.
9. Potvin D, DiLiberti CE, Hauck WW, et al. Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs. *Pharm Stat*. 2008 Oct-Dec;7(4):245–262. DOI: 10.1002/pst.294.
10. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. *Journal of Korean Pharmaceutical Sciences*. 2004 Jun 20;34(3):223–228.
11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 85 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 85 «Ob utverzhdenii pravil provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov v ramkah Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza» ot 03.11.2016. (In Russ).].
12. Руководство по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Том 1, 2013 г. [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv FGBU «NCESMP» Minzdrava Rossii, Vol. 1, 2013. (In Russ).].
13. Koziolk M, Alcaro S, Augustijns P, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions - A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci*. 2019 Jun 15;134:31–59. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.04.003.