



Сравнительная оценка фармакокинетики и безопасности двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® в исследовании биоэквивалентности

Василюк В. Б.¹, Синявин С. А.¹, Глобенко А. А.², Капашин А. В.², Пасько М. А.²

¹ ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Изучение сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности и безопасности исследуемого препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг и референтного препарата Ранквилон®, таблетки, 1 мг у здоровых добровольцев после приёма пищи.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное сравнительное двухпериодное перекрёстное исследование по изучению фармакокинетических параметров, биоэквивалентности и безопасности двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® — таблетки 1 мг и таблетки 2 мг. В исследовании приняли участие 36 здоровых добровольцев, которые были рандомизированы в 2 группы по 18 человек в зависимости от последовательности приёма препаратов в периодах 1 и 2 исследования. Добровольцы, рандомизированные в группу 1 (последовательность RT), в периоде 1 приняли 2 таблетки препарата Ранквилон® в дозировке 1 мг, а в периоде 2 — 1 таблетку препарата Ранквилон® в дозировке 2 мг. Добровольцы, рандомизированные в группу 2 (последовательность TR), принимали препараты исследования в обратном порядке. Отмывочный период между приёмами препаратов составил 7 дней. Определение концентрации действующего вещества препарата Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан) проводилось при помощи валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). В ходе исследования оценивались основные параметры жизнедеятельности добровольцев, их лабораторные показатели (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), а также данные электрокардиографии (ЭКГ). Выявление жалоб, а также любых отклонений от нормальных физиологических значений в состоянии добровольцев, лабораторных анализах и параметрах ЭКГ, расценивалось в качестве нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) составило $8,00 \pm 3,67$ и $8,29 \pm 3,75$ нг/мл для исследуемого и референтного препаратов соответственно. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) для исследуемого препарата составило $18,91 \pm 7,49$ нг·ч/мл, а для референтного препарата — $21,05 \pm 8,33$. Рассчитанный доверительный интервал (ДИ) для отношений средних значений показателей C_{max} и AUC_{0-t} составил 83,36–107,74 % и 83,06–98,61 % соответственно, что укладывается в пределы установленного диапазона биоэквивалентности (80,00–125,00 %). В ходе исследования было зарегистрировано 22 нежелательных явления (НЯ) у 13 добровольцев. Из них 8 НЯ были зарегистрированы у 5 (27,8 %) добровольцев в группе 1 и 14 НЯ у 8 (44,4 %) добровольцев в группе 2. Все зарегистрированные НЯ были лёгкой степени тяжести и разрешились без последствий для здоровья добровольцев. Выявленные НЯ не потребовали назначения дополнительной терапии или применения ограничительных действий в отношении препаратов исследования.

Заключение. В ходе исследования была установлена биоэквивалентность исследуемого препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг и референтного препарата Ранквилон®, таблетки, 1 мг при приёме в одинаковой дозе 2 мг. Оба препарата показали благоприятный и сопоставимый профиль безопасности.

Ключевые слова: тревожные расстройства; неврастения; расстройства приспособительных реакций; Ранквилон®

Для цитирования:

Василюк В. Б., Синявин С. А., Глобенко А. А., Капашин А. В., Пасько М. А. Сравнительная оценка фармакокинетики и безопасности двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® в исследовании биоэквивалентности. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):96–104. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-96-104>. EDN: WBWIRT

Поступила: 17.11.2025. В доработанном виде: 17.12.2025. Принята к печати: 25.12.2025. Опубликовано: 30.12.2025.

Pharmacokinetic and safety comparison of two dosage strengths of the drug Ranquilon®: a bioequivalence study

Vasilyu B. Vasilyuk¹, Serafim A. Sinyavin¹, Alexander A. Globenko², Aleksey V. Kapashin², Maksim A. Pasko²

¹ Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the comparative pharmacokinetics, bioequivalence, and safety of the test product Ranquilon® 2 mg tablets and the reference drug Ranquilon® 1 mg tablets in healthy volunteers under fed conditions.

Material and methods. A randomized, open-label, comparative, two-period crossover study was conducted to evaluate the pharmacokinetic parameters, bioequivalence, and safety of two dosage strengths of the drug Ranquilon® — 1 mg tablets and 2 mg tablets. Thirty-six healthy volunteers were randomized into two sequence groups ($n=18$ per group). Participants in group 1 (sequence RT) received two 1 mg tablets of Ranquilon® in period 1 and one 2 mg tablet of Ranquilon® in period 2. Participants in group 2 (sequence TR) received the study drugs in the reverse order. The washout period between dosing was 7 days. The plasma concentration of the active substance of Ranquilon® (amide N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan) was determined using a validated method of high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Vital signs, clinical laboratory parameters (complete blood count and biochemical blood analysis, urinalysis), and 12-lead electrocardiogram (ECG) data were monitored and evaluated during the study. All subject-reported complaints, as well as any deviations from reference ranges in volunteers' clinical condition, laboratory tests results, and ECG parameters, were considered by the investigators as adverse events (AEs).

Results. The mean maximum plasma concentration (C_{max}) was 8.00 ± 3.67 ng/ml for the test product and 8.29 ± 3.75 ng/ml for the reference drug. The mean area under the concentration-time curve (AUC_{0-t}) was 18.91 ± 7.49 ng \times hr/ml for the test product, and 21.05 ± 8.33 for the reference drug. The calculated 90 % confidence intervals (CI) for the mean ratios (test/reference) of C_{max} and AUC_{0-t} were 83.36–107.74 % and 83.06–98.61 %, respectively. Both intervals fall within the predefined bioequivalence range of 80.00–125.00 %. A total of 22 adverse events (AEs) were reported in 13 volunteers. Eight AEs occurred in 5 volunteers (27.8 %) in group 1, and fourteen AEs in 8 volunteers (44.4 %) in group 2. All AEs were mild in severity, resolved spontaneously without sequelae, and required no therapeutic intervention or study-drug discontinuation.

Conclusion. Bioequivalence between the test product Ranquilon® 2 mg tablets and the reference drug Ranquilon® 1 mg tablets was conclusively demonstrated at an equivalent dose of 2 mg of the active substance. Both products exhibited favorable and comparable safety profiles.

Keywords: anxiety disorders; neurasthenia; adjustment disorders; Ranquilon®

For citations:

Vasilyuk VB, Sinyavin SA, Globenko AA, Kapashin AV, Pasko MA. Pharmacokinetic and safety comparison of two dosage strengths of the drug Ranquilon®: a bioequivalence study. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):96–104. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-96-104>. EDN: WBWIRT

Received: 17.11.2025. **Revision received:** 17.12.2025. **Accepted:** 25.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

По данным эпидемиологических исследований около 4 % населения земного шара страдают тревожными расстройствами. В 2021 году 359,2 млн человек отмечали различные проявления тревоги. При этом на протяжении последних тридцати лет наблюдается неуклонный рост числа тревожных расстройств. Так, по данным исследования Global Burden of Disease Study 2021, с 1990 по 2019 гг. число пациентов с впервые выявленными тревожными расстройствами увеличилось с 31,13 млн в 1990 году до 45,82 млн в 2019 году. Наибольший прирост заболеваемости наблюдается в странах Латинской Америки — Бразилии (53,2 %), Перу (38,4 %) и Боливии (42,2 %). По числу пациентов с тревожными расстройствами на 100 тыс. человек лидируют Португалия (9712,4 случаев), Бразилия (9007,4 случаев) и Парагвай (8390 случаев). Наиболее низкие значения по данному показателю отмечаются в Монголии (2256,9 случаев), Узбекистане (2339,5 случаев) и Казахстане (2462,9 случаев) [1–3].

Тревога проявляется в виде субъективно неприятного эмоционального состояния, которое сопровождается чувством неопределённости, ожидания негативных событий или волнующих предчувствий. Проявления тревоги крайне разнообразны, в связи с чем в отдельные нозологии выделяют генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство (социофобия), агорафобию, а также другие специфические фобии. Часто тревожные расстройства сочетаются с проявлениями депрессии и астении, что позволяет рассматривать их в качестве коморбидных состояний [4–7].

Отличительным признаком астении является слабость, которая ощущается как постоянное чувство физической и умственной усталости, сохраняющееся даже после отдыха. Несмотря на то, что слабость и утомляемость могут отмечаться и у здоровых людей, их наличие обычно пропорционально приложенным усилиям и продолжительности нагрузки. В случае

астении пациенты отмечают несоответствие выраженности усталости и степени затраченных усилий. Важным диагностическим критерием астении является наличие сохраняющейся усталости на протяжении 1 месяца и более. Среди других симптомов астении можно выделить быструю истощаемость в процессе выполнения рутинной деятельности, раздражительность, различные виды гиперестезии (нетерпимость яркого света, громких звуков, резких запахов и т. п.), гипотимию, рассеянность внимания, а также расстройства сна [8–10].

Тревожные расстройства могут усиливаться на фоне нарушения приспособительных реакций (адаптации) под воздействием стресса. По статистическим данным расстройства адаптации с тревожной симптоматикой составляют от 17 до 29 % среди всех расстройств адаптации. При их формировании особое внимание уделяется интенсивности и частоте воздействия стрессогенных факторов, а также их индивидуальной значимости для человека. Так, под воздействием стрессового фактора одинаковой интенсивности, силы и частоты у одних лиц происходит нарушение приспособительных реакций, а у других — нет. Тревожный синдром при расстройствах адаптации проявляется в виде усиления чувства неопределённости, неспособности справиться со сложной ситуацией и сопровождается снижением функциональной активности в повседневной жизни. При этом пациенты могут ощущать страх, повышенное напряжение, раздражённость или плаксивость [11, 12].

АО «Валента Фарм» разработан лекарственный препарат Ранквилон®, таблетки, 1 мг, который применяется для лечения тревожных состояний при неврастении и расстройстве приспособительных реакций. Действующим веществом препарата является амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан, анксиолитическое действие которого реализуется за счёт блокады центральных холецистокининовых рецепторов. Ранее проведённые регистрационные и пострегистрационные клинические исследования подтвердили его эффективность и безопасность по всем заявленным показаниям. Максимальная су-

точная доза препарата Ранквилон® составляет 6 мг, в связи с чем для удобства его приёма была разработана лекарственная форма таблетки с дозировкой 2 мг.

С целью установления биоэквивалентности разработанного лекарственного препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг с ранее зарегистрированным препаратом Ранквилон®, таблетки, 1 мг было проведено клиническое исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и безопасности указанных препаратов у здоровых добровольцев после приёма пищи.

Материал и методы / Material and methods

Данное исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами Надлежащей Клинической Практики (ICH E6(R2) GCP) и регламентировалось действующим законодательством Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и РФ. Перед проведением исследования было получено одобрение Совета по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике Министерства здравоохранения РФ № 374 от 19 декабря 2024 г.) и Министерства здравоохранения РФ (Разрешение № 28 на проведение клинических исследований от 22 января 2025 г.).

Проведённое клиническое исследование имело дизайн открытого, рандомизированного, перекрёстного, двухпериодного исследования, в ходе которого изучалась фармакокинетика и безопасность двух дозировок лекарственного препарата Ранквилон® — таблетки, 2 мг (исследуемый препарат, Т) и таблетки, 1 мг (референтный препарат, R).

Перед проведением каких-либо процедур исследования каждый доброволец подписывал форму информированного согласия на участие в исследовании. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 45 лет, которые соответствовали следующим критериям: верифицированный диагноз «здоров»; уровень систолического артериального давления (САД) должен был находиться в пределах от 100 до 130 мм рт. ст., для диастолического артериального давления (ДАД) — от 60 до 89 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 89 ударов в минуту; частота дыхательных движений (ЧДД) — от 12 до 20 в 1 минуту; температура тела — от 36,0 °С до 36,9 °С, индекс массы тела (ИМТ) — не менее 18,5 кг/м² и не более 30 кг/м², при этом масса тела мужчин должна была составлять более 55 кг, а женщин — более 45 кг; для женщин — отрицательный результат теста на наличие β-ХГЧ в моче. Также все добровольцы давали согласие использовать методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после его завершения.

При выявлении следующих критериев доброволец не включался в исследование: отягощённый аллергологический анамнез; гиперчувствительность

и/или лекарственная непереносимость действующего или вспомогательных веществ, входящих в состав препаратов исследования; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция в анамнезе; хронические заболевания органов и систем организма; ранее проведённые хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), за исключением аппендэктомии, выполненной не менее чем за 1 год до скрининга; заболевания/состояния, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на фармакокинетические параметры препаратов исследования; острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до скрининга; приём лекарственных препаратов (ЛП), оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или функцию печени менее чем за 2 месяца до скрининга; регулярный приём ЛП менее чем за 2 недели до скрининга и разовый приём ЛП менее чем за 7 дней до скрининга; донорство крови или плазмы менее чем за 3 месяца до скрининга; использование гормональных контрацептивов менее чем за 2 месяца до начала скрининга; применение депо-инъекций лекарственных препаратов менее чем за 3 месяца до начала скрининга; беременность или период лактации; положительный результат анализа на β-ХГЧ в моче у женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом; незащищённый половой контакт у женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом с нестерилизованным партнером в течение 30 дней до приёма препаратов исследования; участие в другом клиническом исследовании менее чем за 3 месяца перед скринингом или параллельно с представленным исследованием; приём более 10 единиц алкоголя (1 единица алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких алкогольных напитков) в неделю в течение месяца до проведения скрининга или сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении ЛП; курение более 10 сигарет в день в настоящее время или курение указанного количества сигарет в анамнезе в течение 6 месяцев, предшествовавших скринингу; несогласие воздерживаться от курения на период пребывания в стационаре; употребление цитрусовых, клюквы, шиповника и продуктов их содержащих, препаратов или продуктов с содержанием зверобоя — за 7 дней до приёма препаратов исследования; дегидратация вследствие развития диареи, рвоты или другой причины в течение последних 24 часов до приёма исследуемых ЛП; положительный результат анализа крови на ВИЧ инфекцию, *Treponema pallidum*, гепатиты В и С; клинически значимые отклонения на ЭКГ в анамнезе и/или на скрининге; положительные анализы на содержание наркотических веществ и сильнодействующих лекарственных средств в моче и паров алкоголя в выдыхаемом воздухе на скрининге; планирование пребывания в стационаре в период проведения исследования по другому поводу, не свя-

занному с текущим исследованием; невозможность либо неспособность соответствовать требованиям протокола, выполнять процедуры, соблюдать диету и режим активности; принадлежность к уязвимой группе добровольцев.

Критериями исключения являлись: отказ добровольца от дальнейшего участия в исследовании; несоблюдение добровольцем правил участия в исследовании; возникновение в ходе исследования ситуаций, угрожающих безопасности добровольца; ошибочное включение добровольца в исследование; появление в ходе исследования тяжёлого и/или серьёзного нежелательного явления (СНЯ); необходимость проведения терапии, способной повлиять на фармакокинетические параметры препаратов исследования; пропуск отбора 2 и более проб крови подряд или 3 и более проб крови в течение одного периода исследования; возникновение рвоты или диареи в течение 3 ч после приёма препарата исследования; положительный тест мочи на содержание наркотических веществ и сильнодействующих лекарственных средств или положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе; положительный тест на беременность у женщин, а также возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно утверждённому протоколу.

Исследование состояло из периода скрининга (до 14 дней), периодов 1 и 2 (длительность каждого периода составила 1,5 суток), разделённых отмывочным периодом (7 дней с момента первого приёма препарата исследования) и периода последующего наблюдения (через 7 ± 1 день после последнего приёма препаратов исследования).

Исследование имело перекрёстный дизайн. Все добровольцы были рандомизированы в 2 равные группы по 18 человек в каждой. Добровольцы из группы 1 получали препараты исследования в соответствии с последовательностью RT — в периоде 1 принимали 2 таблетки препарата Ранквилон®, таблетки, 1 мг (R), а в периоде 2 — 1 таблетку препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг (T). Добровольцы, рандомизированные в группу 2, принимали препараты в обратном порядке, соответствующем последовательности TR.

Всем добровольцам в день 1 периода 1 и в день 8 периода 2 предоставлялся завтрак с общей калорийностью 800–1000 ккал, из которых 500–600 ккал должно было приходиться на жиры, 150 ккал — на белки и 250 ккал — на углеводы. Добровольцы принимали препараты исследования после завершения завтрака, запивая их 200 ± 10 мл питьевой воды комнатной температуры. Графическая схема исследования представлена на рис. 1.

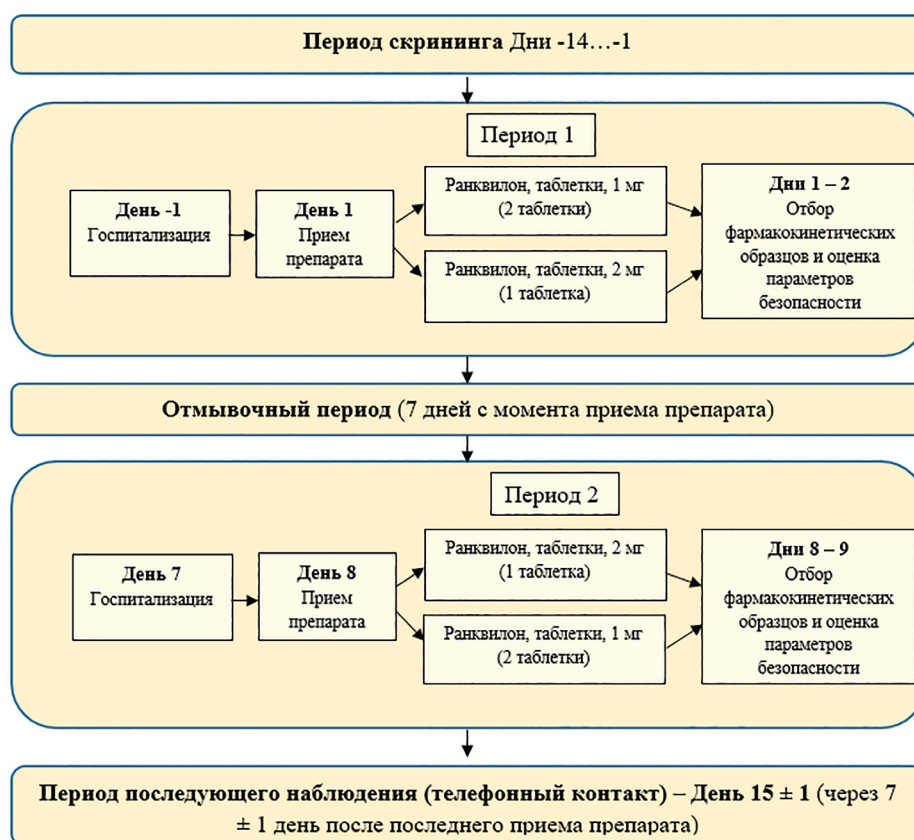


Рис. 1. Графическая схема исследования
Fig. 1. Graphical diagram of the study

Отбор образцов крови производился во временных точках: 0 ч (не более чем за 5 мин до приёма препаратов исследования) и через 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2,5 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч и 10 ч после приёма препаратов исследования (16 проб крови в каждом из периодов исследования). Общий объём отбираемой крови, включая образцы для проведения лабораторных анализов, во всех периодах исследования не превышал 250 мл.

Определение концентрации действующего вещества препарата Ранквилон® — амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана проводили при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Разработанная методика была валидирована биоаналитической лабораторией по следующим параметрам: селективность; прецизионность; правильность; калибровочный диапазон, нижний и верхний пределы количественного определения; калибровочное уравнение и коэффициент корреляции; стабильность аналитов в плазме крови в условиях обработки и в течение всего периода хранения (постпрепаративная стабильность; кратковременная температурная стабильность; стабильность после замораживания/оттаивания); степень экстракции; оценка матричного эффекта и эффект переноса. Нижний предел количественного определения (НПКО) амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана составил 0,10 нг/мл, диапазон определяемых концентраций — от 0,10 до 20,00 нг/мл.

Для каждого добровольца рассчитывались следующие фармакокинетические параметры: максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови добровольца (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC_{0-t}), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» экстраполированная до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), остаточная (экстраполируемая) площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» ($AUC_{t-\infty}$), период полувыведения ($t_{1/2}$), константа скорости терминальной элиминации (k_{el}), среднее время удержания действующего вещества в плазме (MRT), объём распределения (V_d) и плазменный клиренс (Cl).

В ходе исследования регистрировали все случаи развития НЯ, а также серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) на основании сбора жалоб, результатов физикального обследования, оценки параметров АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела, лабораторных показателей (клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи) и данных ЭКГ. Кодировка выявленных НЯ производилась в соответствии со словарем медицинских терминов для регуляторных целей (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA версии 28.0).

Статистический анализ фармакокинетических параметров и оценка биоэквивалентности проводи-

лись при помощи программного обеспечения Statistica (версия 10.0, TIBCO Software Inc., Пало Альто, США), Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corporation, Редмонд, США), R (версия 4.4.3 (2025-02-28 ucrt), The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и RStudio (версия 2024.12.0.467, Posit Software, PBC, Бостон, США). Непосредственно для анализа биоэквивалентности использовался пакет R «bea» (версия 2.9.1), полностью валидированный относительно современного коммерческого программного обеспечения WinNonlin. Для статистического анализа исходных характеристик и других клинических данных, а также статистического анализа безопасности использовалось программное обеспечение R (версия 4.4.2 (2024-10-31 ucrt), The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и RStudio (версия 2024.12.0.467, Posit Software, PBC, Бостон, США).

Заключение о биоэквивалентности препаратов исследования может быть сделано в том случае, если 90 % доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений логарифмически преобразованных параметров AUC_{0-t} и C_{max} амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана находятся в установленных пределах 80,00–125,00 %.

Результаты / Results

В популяцию для анализа безопасности и фармакокинетики вошли данные 36 добровольцев, в популяцию для оценки биоэквивалентности — 35 добровольцев (1 доброволец (последовательность TR) отказался от дальнейшего участия в исследовании после окончания периода 1). Средний возраст добровольцев составил $28,42 \pm 7,17$ лет. В исследование было включено 19 (52,8 %) женщин и 17 (47,2 %) мужчин. Средний рост добровольцев составил $1,74 \pm 0,10$ м, средняя масса тела добровольцев — $71,14 \pm 12,99$ кг, а средний ИМТ — $23,44 \pm 2,93$ кг/м².

Сведения о фармакокинетических показателях амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана в составе исследуемого и референтного препаратов представлены в табл. 1.

Усреднённые фармакокинетические профили амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана во времени (в линейной и полулогарифмической шкалах) после приёма исследуемого (Т) и референтного (R) препаратов представлены на рис. 2 и 3.

На основании полученных данных были рассчитаны 90 % ДИ для отношений значений AUC_{0-t} и C_{max} исследуемого препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг (АО «Валента Фарм», Россия) и референтного препарата Ранквилон®, таблетки, 1 мг (АО «Валента Фарм», Россия), которые составили 83,36–107,74 % (отношение средних 94,77 %) для показателя C_{max} и 83,06–98,61 % (отношение средних 90,50 %) для показателя AUC_{0-t} . Полученные ДИ для обоих показателей находятся в пределах диапазона 80,00–125,00 %,

Таблица 1

Усреднённые значения фармакокинетических показателей амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана при приёме исследуемого и референтного препаратов (среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение)

Table 1

Mean pharmacokinetic parameters of the amide N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan after administration of the test and reference formulations (arithmetic mean ± standard deviation)

Параметр	Исследуемый препарат Ранквилон®, таблетки, 2 мг	Референтный препарат Ранквилон®, таблетки, 1 мг
C_{max} , нг/мл	8,00±3,67	8,29±3,75
T_{max} , ч*	2,50	1,75
AUC_{0-t} , нг×ч/мл	18,91±7,49	21,05±8,33
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл	19,55±7,64	21,74±8,43
$AUC_{t-\infty}$, нг×ч/мл	0,035±0,029	0,036±0,034
k_{el} , ч ⁻¹	0,560±0,236	0,583±0,229
$t_{1/2}$, ч	1,56±1,00	1,35±0,53
MRT, ч	3,71±1,00	3,40±1,04
Cl, мл/ч	119,74±49,27	105,66±52,83
V_d , мл	451,70±247,85	360,63±260,40
$AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$, %	96,5±2,9	96,4±3,4

Примечания: C_{max} — максимальная плазменная концентрация; T_{max} — время достижения максимальной плазменной концентрации; $AUC_{(0-t)}$ — площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приёма лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t; $AUC_{(0-\infty)}$ — площадь под кривой «плазменная концентрация — время» с момента приёма лекарственного препарата до бесконечности; $AUC_{(t-\infty)}$ — остаточная (экстраполируемая) площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»; k_{el} — константа скорости терминальной элиминации; $t_{1/2}$ — период полувыведения; MRT — время удержания действующего вещества в плазме крови; Cl — плазменный клиренс; V_d — объём распределения; * — для показателя T_{max} значения указаны в виде медианы.

Notes: C_{max} is the maximum plasma concentration; T_{max} is the time to reach the maximum plasma concentration; $AUC_{(0-t)}$ is the area under the curve “plasma concentration — time” from the moment of taking the drug to the last detectable concentration at the time point t; $AUC_{(0-\infty)}$ is the area under the curve “plasma concentration — time” from the moment of taking the drug to infinity; $AUC_{(t-\infty)}$ is the residual (extrapolated) area under the pharmacokinetic curve “concentration-time”; k_{el} is the rate constant of terminal elimination; $t_{1/2}$ is the half-life; MRT is the retention time of the active substance in blood plasma; Cl is plasma clearance; V_d is the volume of distribution; * — for the T_{max} indicator, the values are indicated as the median.

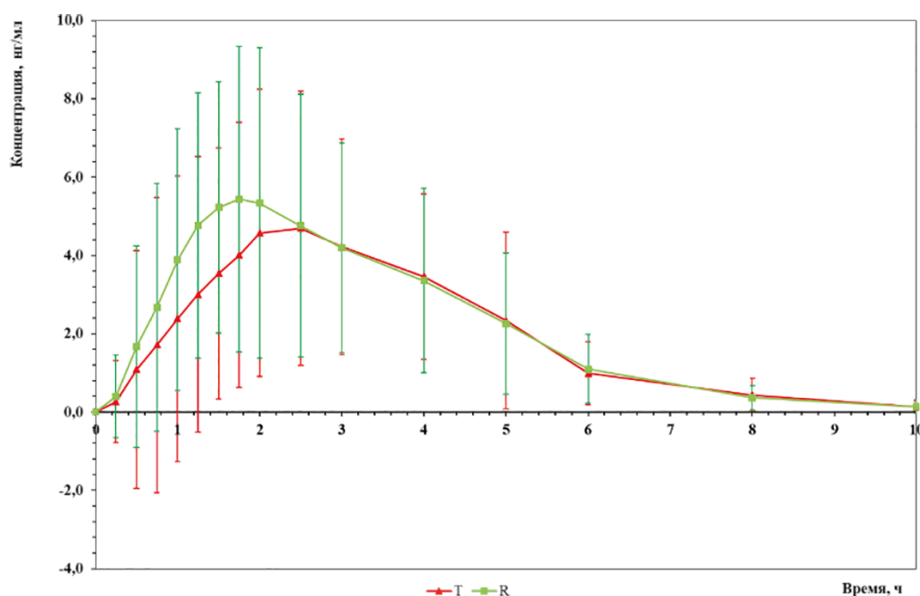


Рис. 2. График усреднённых фармакокинетических профилей (в линейных координатах) амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в плазме крови добровольцев после приёма препаратов исследования

Fig. 2. Mean pharmacokinetic profiles (in linear coordinates) of N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan amide in plasma of volunteers after administration of the study drugs

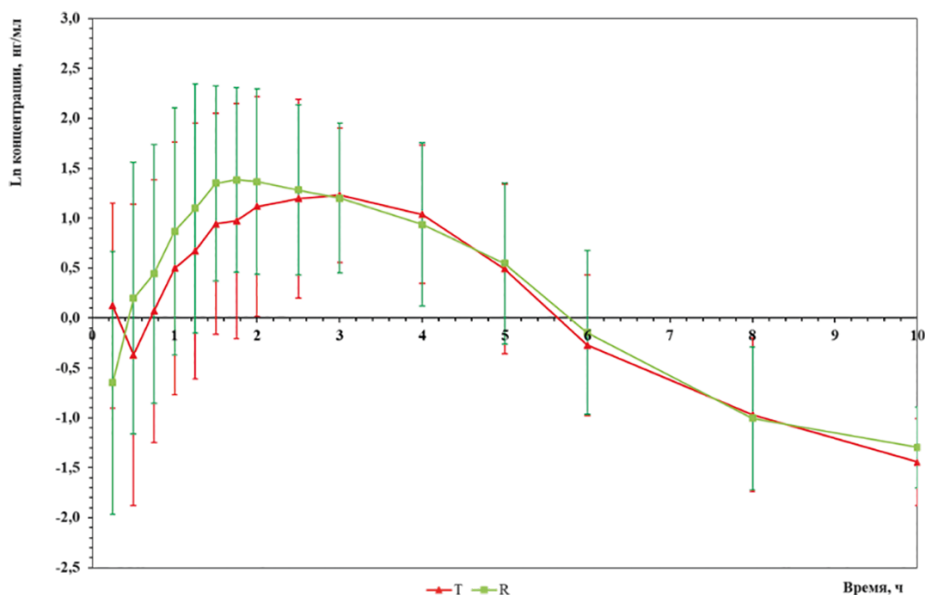


Рис. 3. График усреднённых фармакокинетических профилей (в полулогарифмических координатах) амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L триптофана в плазме крови добровольцев после приёма препаратов исследования
Fig. 3. Mean pharmacokinetic profiles (in semi-logarithmic coordinates) of N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan amide in plasma of volunteers after administration of the study drugs

что свидетельствует о биоэквивалентности исследуемых препаратов. Результаты проведённого анализа представлены в табл. 2.

В ходе исследования было зарегистрировано 22 НЯ у 13 добровольцев: 8 НЯ были зарегистрированы у 5 (27,8 %) добровольцев в группе 1 (последовательность RT) и 14 НЯ у 8 (44,4 %) добровольцев в группе 2 (последовательность TR). Статистически значимых межгрупповых различий по частоте развития НЯ отмечено не было.

Наиболее частыми НЯ были нарушения со стороны нервной системы, реже регистрировались НЯ в виде общих нарушений и реакций в месте введения.

В исследовании не было зарегистрировано ни одного случая СНЯ или других значимых НЯ, которые могли бы привести к досрочному выбыванию

добровольца из исследования. Все НЯ, зарегистрированные в ходе исследования, были лёгкой степени тяжести и полностью разрешились без последствий для здоровья добровольцев, не потребовав назначения какой-либо сопутствующей терапии. Выявленные НЯ не потребовали назначения дополнительной терапии или применения каких-либо действий в отношении препаратов исследования.

Обсуждение / Discussion

Действующее вещество препарата Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан) разрабатывалось под кодовым названием ГБ-115 в Научно-исследовательском институте фармакологии им. В.В. Закусова. При его создании учёные опирались

Таблица 2

Результаты оценки биоэквивалентности препаратов Ранквилон, таблетки, 2 мг (Т) и Ранквилон, таблетки, 1 мг (R)

Table 2

Results of bioequivalence assessment of Ranquilon, tablets, 2 mg (T) and Ranquilon, tablets, 1 mg (R)

Параметр	Отношение GM (T/R)	90 % ДИ (НГ ДИ – ВГ ДИ)	Критерий биоэквивалентности	
C_{max}	94,77 %	83,36–107,74 %	80,00–125,00 %	выполнен
AUC_{0-t}	90,50 %	83,06–98,61 %	80,00–125,00 %	выполнен

Примечания: GM — среднее геометрическое; НГ — нижняя граница доверительного интервала; ВГ — верхняя граница доверительного интервала; ДИ — доверительный интервал.

Notes: GM — geometric mean; НГ — lower bound of the confidence interval; ВГ — upper bound of the confidence interval; ДИ — confidence interval.

на топохимический принцип Шемякина—Овчинникова—Иванова. Данный принцип позволяет предположить, что пептид, состоящий из D-аминокислот, расположенных в порядке, обратном природному, может обладать той же активностью, что и природный пептид из L-аминокислот, поскольку при этом сохраняется взаимное пространственное расположение боковых радикалов. При этом замещение L-аминокислот на D-аминокислоты в составе пептидной цепи может приводить к обратному фармакологическому эффекту [13, 14]. Таким образом, перед учёными стояла задача в виде разработки пептида, подобного по структуре, но обладающего противоположными фармакологическими эффектами по сравнению с ХЦК-4. Синтезированное вещество — ГБ-115 (амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан) полностью удовлетворяло поставленным целям.

В 2023 г. АО «Валента фарм» зарегистрировало лекарственный препарат Ранквилон®, таблетки, 1 мг, действующим веществом которого является амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофан. Анксиолитическая активность препарата была подтверждена в доклинических и клинических исследованиях. В исследовании III фазы (идентификатор № NCT05586789 на портале Clinicaltrials.gov), вклю-

чавшем 220 пациентов с тревожными состояниями при неврастении или расстройстве адаптации, исследуемый препарат Ранквилон®, таблетки, 1 мг (суточная доза 6 мг) показал превосходство над группой плацебо по частоте снижения суммарного балла по шкале HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) на 50 % и более к 28 дню от начала терапии (70 против 24,5 % в группе терапии и плацебо соответственно, $p < 0,0001$) [16]. Разработка нового варианта дозировки таблетки 2 мг позволит повысить удобство приёма препарата для пациентов, что важно для достижения лучшей compliance.

Заключение / Conclusion

В ходе исследования была установлена биоэквивалентность исследуемого препарата Ранквилон®, таблетки, 2 мг в отношении референтного препарата Ранквилон®, таблетки, 1 мг при однократном приёме в дозе 2 мг. Оба препарата показали сходный и благоприятный профиль безопасности. Разработанная дозировка 2 мг позволит улучшить удобство приёма препарата Ранквилон®, снизив общее количество принимаемых пациентом таблеток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента Фарм», исследовательского центра и биоаналитической лаборатории, на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors of this article are employees of the pharmaceutical company Valenta Pharm, JSC, the research center, and the bioanalytical laboratory where this study was conducted. The article was published with the financial support of “Valenta Pharm” JSC.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Василюк Василий Богданович — д. м. н., управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
РИНЦ SPIN-код: 1459-5548

Vasiliy B. Vasilyuk — Dr. Sci. (Med.), Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
RSCI SPIN code: 1459-5548

Синявин Серафим Александрович — научный руководитель химико-аналитической лаборатории QBioLab при ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-6510>

Serafim A. Sinyavin — Scientific Director of the QBioLab Chemical and Analytical Laboratory at Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-6510>

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

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

Капашин Алексей Валерьевич — руководитель Отдела медицинской документации АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Aleksey V. Kapashin — Senior Manager of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
e-mail: Aleksey.kapashin@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9437-0322>

Пасько Максим Андреевич — к. м. н., менеджер Отдела медицинской документации АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>
РИНЦ SPIN-код: 9153-0244

Maksim A. Pasko — PhD, Cand. Sci. (Med.), Manager of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-3736>
RSCI SPIN code: 9153-0244

Список литературы / References

1. Wu Y, Li X, Ji X, et al. Trends in the epidemiology of anxiety disorders from 1990 to 2021: A global, regional, and national analysis with a focus on the sociodemographic index. *J Affect Disord*. 2025 Mar 15;373:166-174. doi: 10.1016/j.jad.2024.12.086.
2. Kim Y. Anxiety Disorders Rethinking and Understanding Recent Discoveries. *Springer Nature Singapore Pte Ltd*. 2020. ISBN 978-981-32-9704-3. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0
3. Ягубов М.И., Кан И.Ю., Айриянц И.Р. Клинико-диагностические особенности и терапия оргазмических дисфункций при расстройствах тревожно-депрессивного спектра. *Лечащий Врач*. 2024;7(27):54-62. [Yagubov MI, Kan IYu, Ayriyants IR. Clinical, diagnostic features and treatment of orgasmic dysfunctions in anxiety-depressive spectrum disorders. *Lechaschi Vrach*. 2024;7(27):54-62. (In Russ.)]. doi: 10.51793/OS.2024.27.7.008.
4. Егорова О.А. Местная терапия боли в горле на фоне антибиотикорезистентности. *Медицинский совет*. 2022;16(8):68-76. [Egorova OA. Local therapy of sore throat against the background of antibiotic resistance. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):68-76. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76.
5. Федин А.И. Тревожные и депрессивные расстройства в общей врачебной практике. *Пульмонология*. 2022;32(2 (Прил)):35-41. [Fedin AI. Anxiety and depressive disorders in general practice. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(2 (Прил)):35-41. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2S-35-41.
6. Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н., Кадырова Л.Р. Тревожные расстройства в общеклинической практике. *Медицинский совет*. 2023;17(6):95-102. [Devlikamova FI, Khaibullina DH, Maksimov YuN, Kadyrova LR. Anxiety disorders in general clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):95-102. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2023-094.
7. Васенина Е.Е., Ганкина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):23-29. [Vasenina EE, Gankina OA, Levin OS. Stress, asthenia and cognitive disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5):23-29. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202212205123.
8. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131-136. [Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):131-136. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2020120061131.
9. Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Астения. Современный концепт. *Лечащий Врач*. 2023;10(26):18-23. [Demianovskaya E. G.,

- Vasilev A. S., Shmyrev V. I. Asthenia. Modern concept. *Lechaschi Vrach*. 2023;10(26):18-23. (In Russ.)]. doi: 10.51793/OS.2023.26.10.003.
10. Путилина МВ. Астенические расстройства: противоречия и парадигмы. *Медицинский совет*. 2024;18(3):89-96. [Putilina MV. Asthenic disorders: contradictions and paradigms. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):89-96. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2024-122.
11. Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Адамович Е.И. Роль тревоги в психофизиологии стресса. Вестник Волгоградского государственного университета. *Естественные науки*. 2017;7(1):57-66. [Grekhov RA, Suleymanova GP, Adamovich EI. The role of anxiety in psycho-physiology of stress. *Science Journal of VolSU. Natural Sciences*. 2017;7(1):57-66. (In Russ.)]. doi: 10.15688/jvolsu11.2017.1.7.
12. Пацкань И.И. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика медико-социальной проблемы расстройств адаптации. *Университетская клиника*. 2019;3(32):87-92. [Patskan II. Modern clinical and epidemiological characteristics of the medical and social problem of adjustment disorders. *University Clinic*. 2019;3(32):87-92. (In Russ.)]. doi: 10.26435/uc.v0i3(32).356.
13. Гудашева Т. А. Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2015;64(9):2012-2021. [Gudasheva TA. Theoretical grounds and technologies for dipeptide drug development. *Russian Chemical Bulletin*. 2015;64(9):2012-2021. (In Russ.)].
14. de Montigny C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Jun;46(6):511-7. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810060031006.
15. Eser D, Leicht G, Lutz J, et al. Functional neuroanatomy of CCK-4-induced panic attacks in healthy volunteers. *Hum Brain Mapp*. 2009 Feb;30(2):511-22. doi: 10.1002/hbm.20522.
16. Караваева Т.А., Крупицкий Е.М., Баринов А.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата Ранквилон® в терапии пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройстве адаптации: результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового клинического исследования фазы III. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2024;58(4-2):78-99. [Karavayeva TA, Krupitsky EM, Barinov AN, et al. Efficacy and safety of Ranquilon® in the therapy of patients with anxiety associated with neurasthenia and adjustment disorder: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase 3 clinical trial. *V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY*. 2024;58(4-2):78-99. (In Russ.)]. doi: 10.31363/2313-7053-2024-1047.