

Фармакокинетика нового отечественного антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов

Фитилёв С. Б.¹, Глухов Ю. Ф.², Лукьянов С. В.², Казей В. И.³,
Бондарева И. Б.¹, Возжаев А. В.¹, Шкробнева И. И.¹, Ключев Д. А.¹

¹ – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

² — ООО «Компания «ЭЛТА», Москва, Россия

³ — ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Россия

Аннотация. Актуальность. В рамках проведённого открытого нерандомизированного клинического исследования I фазы изучена фармакокинетика (ФК) первого отечественного оригинального антитромбоцитарного препарата Ангипур из группы непептидных ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов. Целью работы было определение ФК параметров препарата Ангипур при внутривенном введении здоровым добровольцам в однократных разовых дозах. Методы. В клиническое исследование I фазы было включено 20 здоровых добровольцев мужского пола. Препарат Ангипур (0,02 % концентрат для приготовления раствора для инфузий) вводился каждому добровольцу 3 дня подряд последовательно в разовых однократных дозах 0,015; 0,05 и 0,09 мг/кг. Далее оценивались основные ФК параметры исследуемого препарата. Результаты. Установлено, что после однократного внутривенного введения доз 0,015; 0,05 и 0,09 мг/кг здоровым добровольцам максимальная концентрация препарата Ангипур в плазме крови отмечалась после окончания введения, а через 15 минут она быстро снижалась с последующим медленным снижением в течение 12 ч. Выявлена прямая пропорциональная зависимость основных ФК параметров от величины дозы. После введения исследуемого препарата в дозах 0,015; 0,05 и 0,09 мг/кг AUC_{0-∞} составляла в среднем 27,11; 92,04 и 180,39 нг·ч/мл; AUC_{0-∞} — 37,03; 125,76 и 239,61 нг·ч/мл; C_{max} — 12,44; 46,1 и 92,48 нг/мл; V_d — 304,01; 299,67 и 252,96 л. После введения указанных доз T_{1/2} в среднем был равен 6,72; 6,84 и 6,06 ч; Cl — 32,19; 32,29 и 31,55 л/ч; k_{el} — 0,1073; 0,1109 и 0,1257 1/ч; MRT — 8,94; 8,93 и 8,18 ч, соответственно. Заключение. ФК препарата Ангипур в изученных дозах показала свой линейный характер, быстрое достижение значения C_{max} сразу после введения и способность препарата интенсивно распределяться в ткани и биологические жидкости организма.

Ключевые слова: Ангипур; 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона гидрохлорид; здоровые добровольцы; фармакокинетика

Для цитирования:

Фитилёв С. Б., Глухов Ю. Ф., Лукьянов С. В., Казей В. И., Бондарева И. Б., Возжаев А. В., Шкробнева И. И., Ключев Д. А. Фармакокинетика нового отечественного антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(3):10–19. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-10-19>

Поступила: 19 сентября 2022 г. **Принята:** 21 сентября 2022 г. **Опубликована:** 24 октября 2022 г.

Pharmacokinetics of a novel anti-platelet drug from the glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors group

Fitilev SB¹, Glukhov YuF², Lukyanov SV², Kazey VI³, Bondareva IB¹, Vozzhaev AV¹, Shkrebniova II¹, Kliuev DA¹

¹ — FGAOU VO «RUDN University», Moscow, Russia

² — LLC ELTA Company, Moscow, Russia

³ — LLC Exacte Labs, Moscow, Russia

Abstract. Relevance. As part of the conducted open non-randomized phase I clinical trial the pharmacokinetics (PK) of the first Russian novel antiplatelet agent Angipur (nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor) was studied. Aim of the research was to evaluate PK parameters of Angipur in healthy volunteers after single dose ascending infusions. Methods. 20 male healthy volunteers were enrolled in this phase I trial. Angipur (0.02% concentrate solution for infusion) was administered to every subject in single doses 0.015, 0.05, 0.09 mg/kg for 3 consecutive days. PK parameters were evaluated. Results. After single intravenous administration of doses 0.015, 0.05, 0.09 mg/kg to healthy volunteers the peak plasma concentration of Angipur was reached at the end of the infusion, and then the plasma concentration rapidly decreased 15 minutes after the end of the infusion followed by slow decrease for 12 hours. Dose proportionality for key PK parameters was established. After single infusions of doses 0.015, 0.05, 0.09 mg/kg mean AUC_{0-∞} was 27.11, 92.04 and 180.39 ng·h/ml; mean AUC_{0-∞} — 37.03, 125.76 and 239.61 ng·h/ml; mean C_{max} — 12.44, 46.1 and 92.48 ng/ml; mean V_d — 304.01, 299.67 and 252.96 l; mean T_{1/2} — 6.72, 6.84 and 6.06 h; Cl — 32.19, 32.29 and 31.55 l/h; k_{el} — 0.1073, 0.1109 and 0.1257 1/h; MRT — 8.94, 8.93 and 8.18 h. Conclusion. Pharmacokinetics of Angipur in studied doses demonstrated linearity, rapid reaching of C_{max} immediately after the infusion and the high distribution of the drug in tissues and biological fluids of the human organism.

Keywords: Angipur; 3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-7-(thietan-3-yl)-1-ethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione hydrochloride; healthy volunteers; pharmacokinetics

For citations:

Fitilev SB, Glukhov YuF, Lukyanov SV, Kazey VI, Bondareva IB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA. Pharmacokinetics of a novel anti-platelet drug from the glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors group. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(3):10–19. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-10-19>

Received: September 19, 2022. **Accepted:** September 21, 2022. **Published:** October 24, 2022.

Введение / Introduction

Атеротромботические события, такие как инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт, являются основной причиной заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах [1–3]. Тромбоциты играют ключевую роль в развитии вышеупомянутых неблагоприятных исходов. После разрыва атеросклеротической бляшки они прилипают к обнаженным субэндотелиальным структурам стенки сосуда, пытаясь восстановить целостность сосуда, и тем самым активируются [4, 5]. Активация тромбоцитов приводит к экспрессии поверхностных рецепторов, в частности, Р-селектина и активированного гликопротеина Пб/Ша, а также к высвобождению содержимого гранул тромбоцитов, что приводит к дальнейшей активации и агрегации тромбоцитов. Этот процесс завершается формированием внутрисосудистого тромба с часто выраженным стенозом сосуда или даже полной окклюзией сосуда и последующей ишемией органа-мишени [4–6]. Для борьбы с развитием данных событий были разработаны терапевтические стратегии для предотвращения нежелательной активации тромбоцитов, в результате чего антитромбоцитарная терапия стала краеугольным камнем вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [2, 3, 7–10].

Гликопротеин (ГП) Пб/Ша является наиболее распространенным рецептором, экспрессируемым на мембранах тромбоцитов. При активации передачи сигналов «изнутри наружу» (“inside-out”) вызывает конформационные изменения в рецепторе, вследствие чего он приобретает сродство к его лигандам, в частности к фибриногену. Затем фибриноген активирует поперечные ГП Пб/Ша связи между тромбоцитами (ГП Пб/Ша cross-link between platelets), что приводит к агрегации тромбоцитов [11]. Таким образом, ингибирование ГП Пб/Ша-рецепторов является очень эффективным подходом в антитромбоцитарной терапии.

Разработка препаратов на базе ингибиторов ГП Пб/Ша в основном проводилась с 1990 по 2000 гг. В нескольких пилотных исследованиях изучалась фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика, некоторых из этих ингибиторов [12–15]. К ним относятся агенты фрагментов антител, такие как абциксимаб, пептидный гликопротеин-имитирующий эптифибатид, а также непептидные антагонисты — тирофибан и ламифибан. Эти ранние исследования показали, что ингибиторы ГП Пб/Ша-рецепторов эффективно ингибируют агрегацию тромбоцитов без значительного риска кровотечения. При этом результаты современных исследований также предоставляют серьезную доказательную базу по эффективности применения ингибиторов ГП Пб/Ша среди пациентов с высоким риском соответствующих сердечно-сосудистых осложнений [16, 17].

Среди доступных на данный момент в обращении препаратов-ингибиторов ГП Пб/Ша-рецепторов более благоприятным профилем безопасности в контексте

риска кровотечений и тромбоцитопении обладают непептидные препараты [18, 19]. Однако на данный момент для отечественной клинической практики единственным доступным препаратом такого класса с 2020 г. остаётся тирофибан. Таким образом, разработка отечественных химосинтетических ингибиторов ГП Пб/Ша-рецепторов тромбоцитов является перспективным направлением для разработки соответствующих лекарственных препаратов и проведения их клинических испытаний.

Ангипур (ООО «Компания «ЭЛТА», Россия) представляет собой оригинальный антитромботический низкомолекулярный лекарственный препарат из группы антиагрегантов, полученный путём химического синтеза, механизм действия которого обусловлен ингибированием ГП Пб/Ша-рецепторов тромбоцитов.

Активная фармацевтическая субстанция (АФС) 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона гидрохлорид, подавляющая агрегацию тромбоцитов, на основе которой разработан препарат Ангипур (Ф-168), синтезирована на кафедре фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (патент RU № 2404181 02.06.2009). На её основе был разработан препарат Ангипур в лекарственной форме — 0,02 % концентрат для приготовления раствора для инфузий. Данное торговое название зарегистрировано 05.12.2018 г. (идентификационный номер 686292).

На базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России проведены доклинические исследования АФС и лекарственного препарата Ф-168, в которых изучена фармакокинетика у животных [20, 21]. Статистически значимых отличий между фармакокинетическими параметрами при введении АФС и препарата Ф-168 обнаружено не было.

Результаты доклинических исследований стали основанием для проведения клинического исследования I фазы препарата Ангипур у здоровых добровольцев № 01/17-ELTA, которое было одобрено Минздравом России (разрешение № 566 от 13.11.2018).

Целью настоящей работы было определение фармакокинетических параметров и линейности ФК препарата Ангипур (0,02 % концентрата для приготовления раствора для инфузий) после его внутривенного введения в разовых дозах 0,015 мг/кг, 0,05 мг/кг и 0,09 мг/кг здоровым добровольцам в рамках клинического исследования I фазы.

Материалы и методы / Material and methods

Вышеупомянутое клиническое исследование было проведено на клинической базе кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» — в ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), Федеральным законом РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Критериями включения в исследование были:

- мужской пол;
- возраст 18–45 лет;
- индекс массы тела 18,5–28,0 кг/м²;
- верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования;
- наличие письменного информированного согласия добровольца на участие в исследовании, согласно действующему законодательству.

Основными критериями невключения в исследование являлись: отягощённый аллергологический анамнез; непереносимость действующего вещества или вспомогательных компонентов исследуемого препарата; наличие в анамнезе хронических заболеваний; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе; острые инфекционные заболевания в течение 4 недель до начала исследования; отклонения от физиологической нормы данных параметров жизненно-важных функций — артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы (ЭКГ) и лабораторных анализов; приём лекарственных препаратов; алкоголизм, наркомания, токсикомания, положительный анализ мочи на содержание наркотических и психотропных веществ.

Таким образом, в исследование было включено 20 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 19 до 44 лет (средний возраст 30,8±7,76 лет) с массой тела от 59 до 95 кг (в среднем 77,4±12,06 кг), подписавших информированное согласие (информационный листок добровольца), не получавших сопутствующей терапии и, по результатам скринингового обследования, соответствующих критериям включения/невключения в исследование.

Способ применения и дозы исследуемого препарата

Препарат Ангипур (0,02 % концентрат для приготовления раствора для инфузий) в разведении физиологическим раствором натрия хлорида 0,9 % (в соотношении 1:1) вводился каждому добровольцу 1 раз в день утром 3 дня подряд внутривенно через периферический катетер с помощью перфузионного шприцевого насоса в течение 15 мин последовательно в разовых однократных дозах: 0,015 мг/кг — со скоростью 0,01 мл/кг/мин, 0,05 мг/кг — со скоростью 0,033 мл/кг/мин, 0,09 мг/кг — со скоростью 0,06 мл/кг/мин.

Взятие крови

Забор крови для исследования ФК осуществлялся за 5–15 мин до введения препарата и в следующие временные точки после окончания внутривенного введения каждой дозы исследуемого препарата: через 1 мин ± 30 с (сразу после окончания введения), через 15±1 мин, через 30±1 мин, через 1 час ± 1 мин, через 2 часа ± 1 мин, через 4 часа ± 2 мин, через 7 часов ± 3 мин, через 9 часов ± 4 мин, через 12 часов ± 5 мин. При заборе крови тщательно придерживались указанного времени забора, не выходя за допустимые отклонения.

Метод определения концентрации препарата и его валидация

Количественное определение препарата Ф-168 в плазме крови осуществлялось с помощью высокочувствительного и селективного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ–МС/МС). Аналитическая методика валидирована в биоаналитической лаборатории ООО «Экзактэ Лабс» в соответствии с действующими требованиями [22–28]. Нижний предел количественного определения для Ф-168 составлял не более 100 пг/мл.

Проведение анализа

Анализ образцов проводился аналитическими сериями. За одну серию анализировался следующий набор проб:

- нулевая (холостая) проба, нулевая проба с внутренним стандартом, не менее 7 точек калибровочной кривой с концентрацией, отличной от нуля;
- образцы контроля качества (QCs) в трёх концентрациях (низкая, средняя и высокая), в двух повторах для каждой концентрации;
- образцы плазмы одного добровольца, полученные в ходе исследования.

Определение концентрации аналита

Концентрация аналита в плазме была рассчитана с использованием уравнения (1) и с использованием калибровочной кривой (2):

$$x = \frac{(y - a)}{b}; \quad (1)$$

$$y = a + bx, \quad (2)$$

где: y — отношение пика аналита к пику внутреннего стандарта;

x — концентрация аналита в плазме;

a — точка пересечения;

b — наклон соответствующей калибровочной кривой.

Значения a и b были получены методом взвешенной линейной регрессии калибровочной кривой каждой серии. Метод взвешенной линейной регрессии использовался из-за широкого калибровочного диапазона. Значения за пределами нижнего предела

количественного определения LLoQ (The lower limit of quantification) расценивались как нулевые и обозначались как BLQ (Below the limit of quantification).

Фармакокинетический и статистический анализ

У каждого добровольца после однократного введения каждой дозы препарата Ангипур в заданные временные точки определена концентрация в плазме крови действующего вещества препарата (3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-диона гидрохлорида), по которым построена кривая «концентрация – время» и с помощью некомпартментного метода рассчитаны следующие фармакокинетические параметры [29]:

- C_{\max} (нг/мл) — максимальная концентрация;
- T_{\max} (ч) — время достижения максимальной концентрации;
- AUC_{0-t} (нг×ч/мл) — площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента (т. е. от начала введения) до последнего момента измерения;
- $AUC_{0-\infty}$ (нг×ч/мл) — площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента (т. е. от начала введения) с экстраполяцией до бесконечности;
- k_{el} (1/ч) — константа скорости элиминации;
- $T_{1/2}$ (ч) — период полувыведения;
- V_d (л) — объём распределения;
- Cl (л/ч) — общий (плазменный) клиренс;
- MRT (ч) — среднее время удерживания препарата.

Оценка пропорциональности изменения ФК параметров в зависимости от уровня дозы (dose) проводилась для фармакокинетических показателей AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} на основе модели степенной функции (the power model: $y = a \times dose^b$, где: a — константа и b — константа пропорциональности), которая после логарифмического преобразования может быть переписана в форме линейной функции $\ln(Y) = a + b \times \ln(dose)$.

Идеальная пропорциональность с ростом дозы достигается при равенстве коэффициента b единице. Таким образом, тестирование пропорциональной зависимости от дозы состояло в проверке статистической значимости отличий оценки коэффициента пропорциональности b от единицы.

Предсказанное геометрическое среднее по модели степенной функции для максимальной дозы (h) в изучаемом интервале доз можно записать как $e^a \times h^b$, а для минимальной дозы (l) $e^a \times l^b$. Пропорциональная зависимость от дозы означает: $e^a \times h^b / e^a \times l^b = h/l$. Формулу можно переписать: $(h/l)^{(b-1)} = R^{(b-1)} = 1$, обозначив R отношение наибольшей дозы к наименьшей в изучаемом диапазоне доз. По аналогии с исследованием биоэквивалентности предложен критерий для тестирования пропорциональной зависимости от дозы на основе попадания 90 % доверительного интервала

для отношения нормализованных на дозу средних значений (R_{dnm}) внутрь заранее определённых границ (Q_L, Q_H) [30]. Различные подходы могут использоваться для оценки R_{dnm} . Для случая модели степенной функции R_{dnm} может быть оценена как $R^{(b-1)}$, то есть $Q_L < R^{(b-1)} < Q_H$ или $\ln(Q_L) < (b-1) \times \ln(R) < \ln(Q_H)$. Критический интервал для оценки коэффициента b ($b_L; b_H$) может быть выражен как: $1 + \frac{\ln(Q_L)}{\ln(R)}$; $1 + \frac{\ln(Q_H)}{\ln(R)}$.

Вывод о пропорциональной зависимости от дозы делается, когда 90 % доверительный интервал для b полностью лежит внутри критической области. Критерий Смита (Smith criteria) [30] используют в качестве граничных значений по аналогии с исследованиями биоэквивалентности: $Q_L = 0,8$ и $Q_H = 1,25$. Hummel *et al.* продемонстрировали, что эти границы могут оказаться слишком консервативными для поисковых исследований и предложили более широкие границы эквивалентности: $Q_L = 0,5$ и $Q_H = 2,0$ [31].

Кроме того, регрессионный анализ квадратичной зависимости AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} от дозы продемонстрировал, что для коэффициентов при свободном члене ($dose^0$) и старшем члене ($dose^2$) не наблюдалось статистически значимое отличие от нуля, что также свидетельствует в пользу пропорциональной зависимости для этих фармакокинетических параметров.

Дополнительный анализ проводился для нормированных на дозу значений параметров C_{\max} и AUC с помощью модели ANOVA для логарифмически преобразованных данных с дозовым уровнем в качестве фактора.

Дескриптивная статистика и графические методы использовались для сравнения распределений значений $T_{1/2}$, Cl , V_d для различных уровней дозы.

Для представления дескриптивной статистики и графического представления все значения концентраций меньше нижнего предела количественного определения (BLQ) считались равными LLoQ/2 (LLoQ = 0,1 нг/мл), где: LLoQ — нижний предел количественного определения. Для расчёта фармакокинетических параметров все значения концентраций ниже предела количественного определения (BLQ) игнорировались и считались пропущенными значениями, кроме BLQ значений в лаг-фазе (которые считались равными 0).

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26.0. Для представления описательной статистики количественных показателей демографических характеристик и ФК параметров использовали среднее (M), стандартное отклонение (SD) и медиану (Me). Статистически значимыми считались различия на уровне значимости 5 %.

Результаты / Results

Средние значения концентрации препарата Ангипур (нг/мл) в соответствующие временные точки забора крови после однократного введения доз 0,015;

0,05 и 0,09 мг/кг приведены в табл. 1. Усреднённые ФК кривые зависимости концентрации от времени при введении разных доз препарата Ф-168 показаны на рис. 1. Как видно из представленных данных, максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечалась через 1 мин ± 30 с после окончания введения, через 15±1 мин она быстро снижалась с последующим медленным снижением в течение 12 часов. Концентрация и площадь под кривой «концентрация — время» напрямую зависели от дозы.

Средние значения ФК параметров для трёх доз препарата Ангипур приведены в табл. 2.

Индивидуальные значения и зависимость основных ФК показателей AUC и C_{max} от введённой дозы препарата исследования продемонстрированы на рис. 2–4.

Для ФК параметров AUC_{0-t} и AUC_{0-∞} было сделано заключение о пропорциональной зависимости от дозы, поскольку 90 % доверительный интервал для коэффициентов пропорциональности *b* ([0,953; 1,072] и [0,906; 1,065], соответственно) включал 1.

В исследовании отношение максимальной к минимальной дозе (*R*) равнялось 6. Кроме того, для ФК параметров AUC оцененные 90% доверительные интервалы для *b* полностью расположились внутри критической области (0,876; 1,124), определяемой в соответствии с критерием Смита (*Q_L* = 0,8 и *Q_H* = 1,25). Это сравнение позволило сделать вывод о пропорциональной зависимости от дозы параметров AUC_{0-t} и AUC_{0-∞}.

Поскольку 90 % доверительный интервал для *b* параметра C_{max} [1,021; 1,223] лежал правее единицы и

Таблица 1

Концентрация препарата Ангипур (нг/мл) в зависимости от дозы и времени взятия пробы

Table 1

The concentration of the drug Angipur (ng/ml) depending on the dose and time of sampling

Время, ч	Доза		
	0,015 мг/кг, M±SD (Me)	0,05 мг/кг, M±SD (Me)	0,09 мг/кг, M±SD (Me)
0,00	0,050±0,000 (0,050)	0,315±0,1062 (0,307)	0,934±0,3482 (0,938)
0,017	12,430±4,719 (12,380)	46,100±14,296 (45,395)	92,478±33,896 (90,070)
0,25	5,226±1,072 (5,401)	18,927±3,255 (18,840)	34,517±5,410 (33,965)
0,50	4,575±0,726 (4,634)	16,387±2,556 (16,735)	30,337±4,858 (30,220)
1,00	3,914±0,449 (3,983)	13,222±1,939 (12,970)	26,957±4,268 (26,770)
2,00	3,260±0,417 (3,262)	10,933±1,810 (10,590)	21,601±3,871 (21,985)
4,00	2,395±0,309 (2,375)	8,246±1,500 (8,184)	15,712±3,131 (15,725)
7,00	1,700±0,268 (1,675)	5,593±1,090 (5,570)	11,218±3,031 (11,280)
9,00	1,324±0,268 (1,351)	4,374±0,9780 (4,411)	8,979±2,394 (9,091)
12,00	1,002±0,224 (1,012)	3,260±0,8713 (3,247)	6,171±2,191 (6,118)

Таблица 2

Описательная статистика для рассчитанных фармакокинетических параметров после введения доз 0,015; 0,05 и 0,09 мг/кг препарата Ангипур

Table 2

Descriptive statistics for calculated pharmacokinetic parameters after administration of doses of 0.015; 0.05 and 0.09 mg/kg of the drug Angipur

ФК параметры	Доза		
	0,015 мг/кг, M±SD (Me)	0,05 мг/кг, M±SD (Me)	0,09 мг/кг, M±SD (Me)
AUC _{0-t} , нг×ч/мл	27,110±3,653 (26,942)	92,040±14,388 (91,800)	180,390±34,354 (185,423)
AUC _{0-∞} , нг×ч/мл	37,030 ± 6,663 (36,870)	125,760±30,163 (124,270)	239,610±72,446 (238,410)
C _{max} , нг/мл	12,440±4,689 (12,380)	46,100±14,295 (45,400)	92,480±33,896 (90,070)
T _{max} , ч	0,066±0,220 (0,017)	0,017±0,000 (0,017)	0,017±0,000 (0,017)
k _{el} , 1/ч	0,107±0,023 (0,104)	0,111±0,033 (0,108)	0,126±0,034 (0,124)
T _{1/2} , ч	6,720±1,290 (6,634)	6,840±2,341 (6,390)	6,060±2,287 (5,590)
Cl, л/ч	32,190±6,919 (32,960)	32,290±8,357 (33,060)	31,550±10,113 (33,960)
V _d , л	304,010±55,300 (282,310)	299,670±64,244 (273,210)	252,960±47,790 (251,890)
MRT, ч	8,940±1,670 (8,650)	8,930±2,762 (8,280)	8,180±2,798 (7,330)

Примечания: ФК — фармакокинетика; MRT — mean residence time (среднее время удержания препарата).

Notes: ФК — pharmacokinetic; MRT — mean residence time (average retention time of the drug).

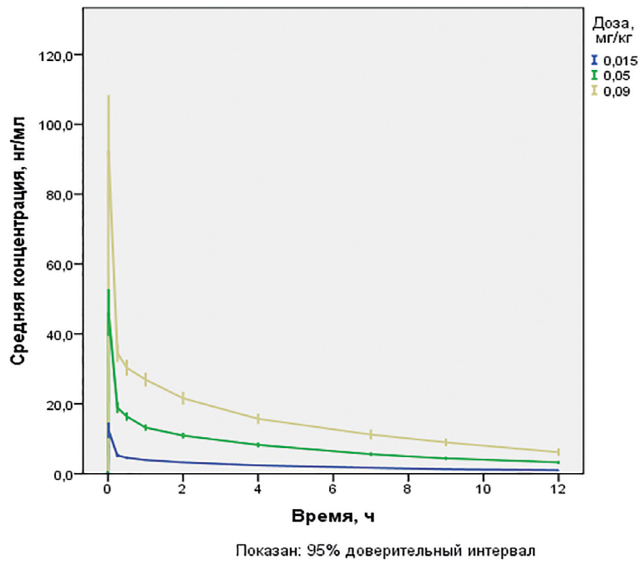


Рис. 1. Средние фармакокинетические кривые при введении трёх доз препарата Ангиपुर
Fig. 1. Average pharmacokinetic curves with the introduction of three doses of the drug Angipur

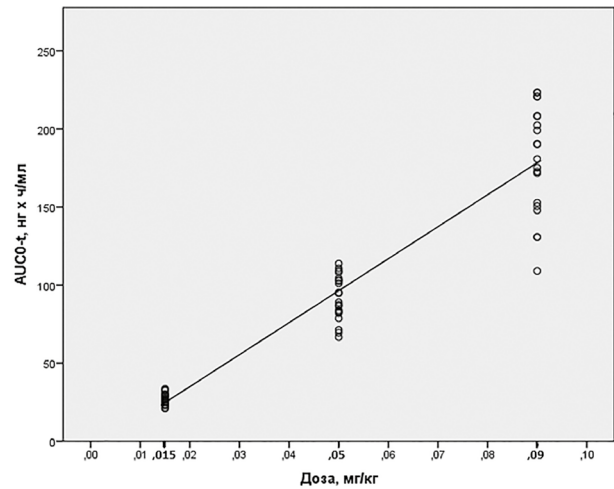


Рис. 2. Зависимость AUC_{0-t} от введённой дозы препарата Ангиपुर
Fig. 2. Dependence of AUC_{0-t} on the administered dose of Angipur

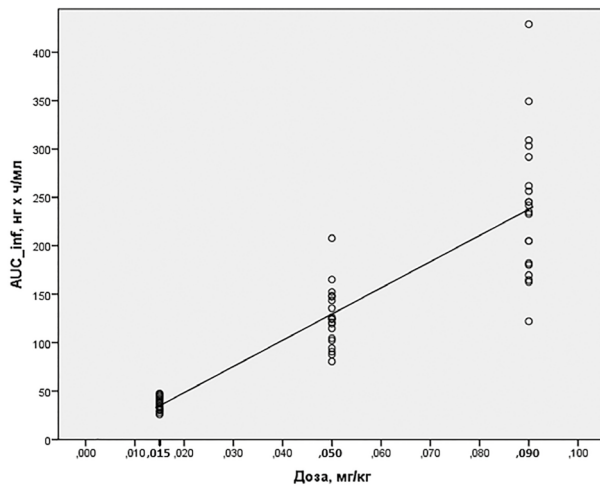


Рис. 3. Зависимость $AUC_{0-\infty}$ (AUC_{inf}) от введённой дозы препарата Ангиपुर
Fig. 3. Dependence of $AUC_{0-\infty}$ (AUC_{inf}) on the administered dose of the drug Angipur

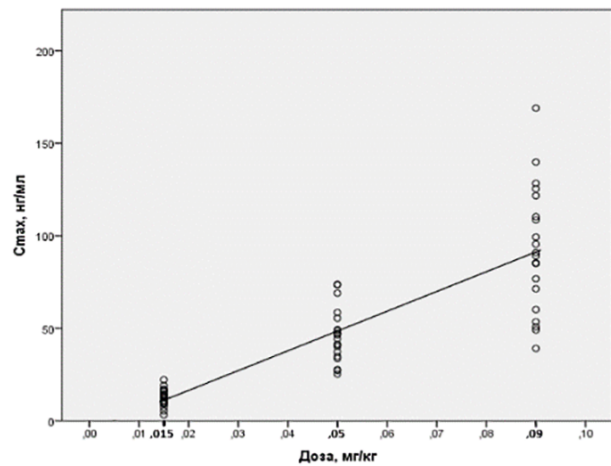


Рис. 4. Зависимость C_{max} от введённой дозы препарата Ангиपुर
Fig. 4. Dependence of C_{max} on the administered dose of Angipur

выходил за пределы критической области (0,876; 1,124), заключение о пропорциональной зависимости от дозы этого ФК параметра не могло быть сделано с помощью критерия Смита. Тогда, рассчитанный 90 % доверительный интервал для b также сравнили с критической областью на основе расширенных критических границ $Q_L = 0,5$ и $Q_H = 2,0$ – (0,613; 1,378) (Hummel criteria), что позволило сделать вывод о пропорциональной зависимости от дозы и для параметра C_{max} .

При дополнительном анализе для нормированных на дозу значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} с помощью

модели ANOVA для логарифмически преобразованных данных с дозовым уровнем в качестве фактора были определены точечные оценки и 90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних для разных уровней доз. На модели ANOVA не удалось выявить значимых различий между средними значениями нормированных на дозу значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} после логарифмического преобразования ни для какого из трёх дозовых уровней. При этом доверительные интервалы для отношения геометрических средних значений лежали в пределах критерия Смита

для AUC_{0-t} и расширенного критерия Hummel для C_{max} . Таким образом, статистические выводы о пропорциональной зависимости этих ФК параметров от введенной дозы, сделанные с помощью модели степенной функции, были дополнительно подтверждены.

Обсуждение / Discussion

На основании результатов, полученных в ходе данного клинического исследования, была получена возможность впервые детально охарактеризовать ФК профиль препарата Ангипур, что необходимо для разработки режима дозирования в дальнейших фазах клинических исследований.

После однократного внутривенного введения доз 0,015; 0,05 и 0,09 мг/кг максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечалась после окончания введения, через 15 минут она быстро снижалась с последующим медленным снижением в течение 12 часов, что согласовывалось с результатами, полученными ещё на доклиническом этапе. В исследованиях на животных максимальная концентрация препарата достигалась также к концу введения (через 15 мин), а затем биэкспоненциально снижалась, включала быструю первую фазу распределения, сменяющуюся более медленной фазой элиминации [20, 21].

По окончании введения препарата в изучаемых дозах 0,015; 0,05 и 0,09 мг/кг C_{max} составляла в среднем $12,4 \pm 4,7$, $46,1 \pm 14,3$ и $92,5 \pm 33,9$ нг/мл, соответственно. Параметр площадь под кривой (AUC) был охарактеризован следующими значениями: AUC_{0-t} составляла в среднем $27,1 \pm 3,7$, $92,0 \pm 14,4$ и $180,4 \pm 34,4$ нг×ч/мл, а $AUC_{0-\infty}$ — $37,0 \pm 6,7$, $125,8 \pm 30,2$ и $239,6 \pm 72,4$ нг×ч/мл, соответственно. Анализ данных ФК параметров позволил выявить их прямую пропорциональную зависимость от величины дозы, т. е. линейность ФК в изученном диапазоне доз.

Полученные значения объема распределения (V_d) препарата Ангипур свидетельствовали об интенсивном характере распределения препарата в ткани и биологические жидкости организма — V_d составлял не менее 250 л во всех изученных дозах. В свою очередь период полувыведения составил около 6,5 часов, а общий клиренс (Cl) — около 32 л/ч.

Анализ полученных результатов также позволил говорить о том, что по ФК профилю среди здоровых добровольцев препарат Ангипур близок по ряду показателей к другому антиагреганту — тирофибану, который также относится к низкомолекулярным миметическим ингибиторам ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Однако исследуемый препарат имел всё же несколько больший объем распределения и период полувыведения по сравнению с тирофибаном [32].

Завершая обсуждение результатов проведенного исследования, важно отметить, что данные по ФК препарата Ангипур у человека позволили разработать дизайн последующего клинического исследования II фазы в популяции пациентов с острым коронарным синдромом, которое продолжается в настоящее время [33].

Заключение / Conclusion

Результаты проведенного клинического исследования применения препарата Ангипур (0,02 % концентрат для приготовления раствора для инфузий) в однократных последовательных дозах 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг на здоровых добровольцах позволили определить основные ФК параметры препарата и выявить линейность его ФК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Глухов Ю. Ф., Лукьянов С. В. являются сотрудниками ООО «Компания «ЭЛТА». Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «Компания «ЭЛТА».

Conflict of interests. Glukhov YuF, Lukyanov SV are employees of LLC ELTA Company. The remaining authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article. The study was conducted with the financial support of LLC ELTA Company.

Участие авторов. Фитилёв С. Б. — главный исследователь, финальное утверждение рукописи; Глухов Ю. Ф. — разработка концепции работы; Лукьянов С. В. — разработка концепции работы, написание протокола клинического исследования, написание текста рукописи; Казей В. И. — руководитель биоаналитической части исследования; Бондарева И. Б. — статистический анализ; Возжаев А. В. — со-исследователь, написание текста рукописи; Шкрёбнёва И. И. — со-исследователь, редактирование текста рукописи; Ключев Д. А. — со-исследователь, анализ данных литературы, редактирование текста рукописи.

Participation of authors. Fitilev SB — chief researcher, final approval of the manuscript; Glukhov YuF — development of the concept of work; Lukyanov SV — development of the concept of work, writing the protocol of clinical research, writing the text of the manuscript; Kazey VI — head of the bioanalytical part of the study; Bondareva IB — statistical analysis; Vozzhaev AV — co-researcher, writing the text of the manuscript; Shkrebneva II — co-researcher, editing the text of the manuscript; Kluev DA — co-researcher, analysis of literary data, editing the text of the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Фитилёв Сергей Борисович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>
 SPIN-код: 8287-8456

д. м. н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Fitilev Sergey B.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-419X>
 SPIN code: 8287-8456

Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Глухов Юрий Фёдорович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-6040>

генеральный директор, ООО «Компания «ЭЛТА», Москва, Россия

Glukhov Yuri F.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-6040>

General Director, LLC ELTA Company, Moscow, Russia

Лукьянов Сергей Викторович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6004-5791>

д. м. н., зам. генерального директора по медико-фармацевтическим разработкам, ООО «Компания «ЭЛТА», Москва, Россия

Lukyanov Sergei V.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6004-5791>

Dr. Sci. (Med.), deputy General Director for Medical and Pharmaceutical Development, LLC ELTA Company, Moscow, Russia

Казей Василий Игоревич

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.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

SPIN code: 6253-0211

PhD, Cand. Sci. (Biology), General Director, LLC Exacte Labs, Moscow, Russia

Бондарева Ирина Борисовна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

SPIN-код: 1631-3470

д. б. н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва, Россия

Bondareva Irina B.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

SPIN code: 1631-3470

Dr. Sci. Biological, professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Возжаев Александр Владимирович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

SPIN-код: 8637-8963

д. фарм. н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Vozzhaev Alexander V.

Corresponding author

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-5986>

SPIN code: 8637-8963

Dr. Sci. (Pharm.), associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Шкрёбнёва Ирина Ивановна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>

SPIN-код: 1105-5760

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Shkrebniova Irina I.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-3115>

SPIN code: 1105-5760

associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Клюев Дмитрий Алексеевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

SPIN-код: 8960-7798

аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Kliuev Dmitry A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2400-3938>

SPIN code: 8960-7798

post-graduate student, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Feb;9(2):154–169. DOI: 10.1038/nrd2957.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018 Mar 1;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
4. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233–241.
5. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115–126. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
6. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473(7347):317–325. DOI: 10.1038/nature10146
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):e1–e88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
9. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
10. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jan 1;53(1):34–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334.
11. Shattil SJ, Newman PJ. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood.* 2004;104(6):1606–1615. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1257.
12. Harrington RA, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, Lincoff AM, Tcheng JE, Sigmon KN, et al. Immediate and reversible platelet inhibition after intravenous administration of a peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 1995;76(17):1222–1227. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80345-2
13. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Salyers AK, Taite BB, King LW, Miyano M, et al. *In vitro* and *in vivo* effects of a peptide mimetic (SC-47643) of RGD as an antiplatelet and antithrombotic agent. *Thromb Res.* 1991;62(5):567–578. DOI: 10.1016/0049-3848(91)90029-v
14. Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, Farrell D, Barrett J, Hand E, et al. MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation.* 1993;88(4 Pt 1):1512–1517. DOI: 10.1161/01.cir.88.4.1512
15. Théroux P, Kouz S, Roy L, Knudtson ML, Diodati JG, Marquis JF, et al. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina: The Canadian lamifiban study. *Circulation.* 1996;94(5):899–905. DOI: 10.1161/01.cir.94.5.899
16. Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(6):918–927. [Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AN. Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(6):918–927. (In Russ).] DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927
17. Tscharré M, Michelson AD, Gremmel T. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020;25(3):191–200. DOI: 10.1177/1074248419899314.
18. Valgimigli M, Tebaldi M. Safety evaluation of tirofiban. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(5):801–819. DOI: 10.1517/14740338.2010.507189.
19. King S, Short M, Harmon C. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: The resurgence of tirofiban. *Vascul Pharmacol.* 2016;78:10–16. DOI: 10.1016/j.vph.2015.07.008.
20. Смирнова Л.А., Спасов А.А., Халиуллин Ф.А., Кучерявенко А.Ф., Рябуха А.Ф., Абрамов О.К. Биофармацевтическое исследование инъекционной лекарственной формы нового антиагрегантного вещества 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1Н-пури-2,6(3Н,7Н)-диона гидрохлорида. *Химико-фармацевтический журнал.* 2021;55(1):16–18. [Smirnova LA, Spasov AA, Khaliullin FA, Kucheryavenko AF, Ryabukha AF, Abramov OK. Biopharmaceutical study of an injectable dosage form of the new antiaggregant substance 3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-7-(thietan-3-yl)-1-ethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione hydrochloride. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2021;55(1):14–16. (In Russ).] DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-1-16-18.
21. Смирнова Л.А., Рябуха А.Ф., Абрамов О.К., Кучерявенко А.Ф., Спасов А.А., Халиуллин Ф.А. Количественное определение субстанции ангирур в плазме крови методом ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией. *Химико-фармацевтический журнал.* 2021;55(2):60–64. [Smirnova LA, Ryabukha AF, Abramov OK, Kucheryavenko AF, Spasov AA, Khaliullin FA. Quantitative determination of angipur substance in plasma by HPLC with fluorescence detection. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2021;55(2):60–64. (In Russ).] DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-2-60-64.
22. Руководства и методические рекомендации. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть 1 / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. 244 с. [Rukovodstva i metodicheskie rekomendacii. Rukovodstvo po provedeniyu klinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya / Ed by A.N. Mironov. Moscow: Grif i K, 2013. (In Russ).]
23. Миронов А.Н., Петров В.И., Меркулов В.А., Бупятян Н.Д., Сакаева И.В., Кукес В.Г., и др. НТП. Руководства и методические рекомендации. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. М.: Гриф и К, 2019. 328 с. [Mironov AN, Petrov VI, Merkulov VA, Bupyatyan ND, Sakaeva IV, Kukes VG, et al. NTP. Rukovodstva i metodicheskie rekomendacii. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv. Tom I. Moscow: Grif i K, 2019. (In Russ).]
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation [Интернет]. London: European Medicines Agency; 2012 [цитируется по 21 январь 2022 г.]. 23 с. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf

25. НТП. Руководства и методические рекомендации. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть 2 / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. 212 с. [NTP. Rukovodstva i metodicheskie rekomendacii. Rukovodstvo po provedeniyu klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (immunobiologicheskie lekarstvennyye preparaty). CHast' vtoraya /Ed by A.N. Mironova. Moscow: Grif i K, 2013. (In Russ).].

26. Миронов А.Н., Меркулов В.А., Бупятын Н.Д., Сакаева И.В., Кукес В.Г., Медуницын Н.В., и др. НТП. Руководства и методические рекомендации. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том II. М.: Гриф и К, 2019. 280 с. [Mironov AN, Merkulov VA, Buryatyan ND, Sakaeva IV, Kukes VG, Medunitsyn NV, et al. NTP. Rukovodstva i metodicheskie rekomendacii. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Tom II. Moscow: Grif i K, 2019. (In Russ).].

27. Миронов А.Н., Меркулов В.А., Бупятын Н.Д., Сакаева И.В., Кукес В.Г., Медуницын Н.В., и др. НТП. Руководства и методические рекомендации. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014. 344 с. [Mironov AN, Merkulov VA, Buryatyan ND, Sakaeva IV, Kukes VG, Medunitsyn NV, et al. NTP. Rukovodstva i metodicheskie rekomendacii. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Tom III. Moscow: POLIGRAF-PLYUS, 2014. (In Russ).].

28. Миронов А.Н., Меркулов В.А., Сакаева И.В., Кукес В.Г., Медуницын Н.В., Лепахин В.К., и др. НТП. Руководства и методические рекомендации. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том IV. М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014. 172 с. [Mironov AN, Merkulov VA, Sakaeva IV, Kukes VG, Meduniyin NV, Lepakhin VK, et al. NTP. Rukovodstva i metodicheskie rekomendacii. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Tom IV. Moscow: POLIGRAF-PLYUS, 2014. (In Russ).].

29. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. Москва: ООО «Информационно-издательское агентство «Ремедиум»; 2006. 807 с. [Belousov YuB, Gurevich KG. Obshchaya i chastnaya klinicheskaya farmakokinetika. Moscow: ООО «Informacionno-izdatel'skoe agentstvo «Remedium». 2006. (In Russ).].

30. Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, Farid NA, Welch PA, Callaghan JT, et al. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality. *Pharm Res.* 2000;17(10):1278–1283. DOI: 10.1023/a:1026451721686

31. Hummel J, McKendrick S, Brindley C, French R. Exploratory assessment of dose proportionality: review of current approaches and proposal for a practical criterion. *Pharm Stat.* 2009;8(1):38–49. DOI: 10.1002/pst.326

32. Kondo K, Umemura K. Clinical pharmacokinetics of tirofiban, a nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist: comparison with the monoclonal antibody abciximab. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(3):187–195. DOI: 10.2165/00003088-200241030-00003

33. № 02/19-ELTA «Многоцентровое рандомизированное простое слепое клиническое исследование режима дозирования, эффективности и безопасности препарата Ангипур (концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,02 %) в сравнении с препаратом эптифибатид (раствор для внутривенного введения) у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST ЭКГ при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике высокого риска со стентированием» [Интернет]. Госреестр лекарственных средств. 2021 [цитируется по 12 август 2021 г.]. [№ 02/19-ELTA «Mnogocentrovoye randomizirovannoye prostoye slepoye klinicheskoye issledovaniye rezhima dozirovaniya, effektivnosti i bezopasnosti preparata Angipur (koncentrat dlya prigotovleniya rastvora dlya infuziy 0,02 %) v sravnenii s preparatom eptifibatid (rastvor dlya vnutrivennogo vvedeniya) u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom s pod'yomom segmenta ST EKG pri chreskozhoj translyuminal'noj koronarnoy angioplastike vysokogo riska so stentirovaniem». [Internet]. (In Russ).]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=762c3c7b-5576-4f01-a0ae-bee787d76d05&CIPermGUID=8E940830-13CC-43F7-8310-BF3CD867D20F>