

## Изучение безопасности и токсикокинетики препарата эзомепразол в доклинических исследованиях

В.М. Косман<sup>1,✉</sup>, М.В. Карлина<sup>1</sup>, Е.В. Мазукина<sup>1</sup>, А.А. Глобенко<sup>2</sup>, Е.А. Джайн<sup>2</sup>,  
М.Н. Макарова<sup>1</sup>, В.Г. Макаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

<sup>2</sup> Акционерное общество «Валента Фарм», ул. Фабричная, д. 2, г. Щелково, Московская область, 141108, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Косман Вера Михайловна [kosman.vm@doclinika.ru](mailto:kosman.vm@doclinika.ru)

### РЕЗЮМЕ

Препараты эзомепразола, S-изомера омепразола, относят ко второму поколению ингибиторов протонной помпы и широко применяют в терапии кислотозависимых заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др.). Для расширения ассортимента отечественных препаратов эзомепразола с модифицированным высвобождением актуально изучение их безопасности и токсикокинетики.

**Цель работы:** сравнительное изучение безопасности и токсикокинетики нового лекарственного препарата эзомепразол, капсулы с модифицированным высвобождением, 40 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в сравнении с препаратом Нексиум®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (АстраЗенека АБ, Швеция).

**Материалы и методы:** при изучении токсических свойств препарата эзомепразол, капсулы с модифицированным высвобождением, 40 мг (АО «Валента Фарм», Россия), в сравнении с препаратом Нексиум®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг (АстраЗенека АБ, Швеция), препараты вводили кроликам перорально (5 групп животных, по 8 самцов и 8 самок в каждой) в течение 28 сут в дозе 1 и 3 капсулы (таблетки) на животное (около 4,8 и 14,3 высших терапевтических доз (ВТД) соответственно). Проводили сравнительную оценку общетоксических свойств, местнораздражающего действия, фармакологической безопасности, влияния на иммунокомпетентные органы, генеративной токсичности, а также основных токсикокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $MRT$ ,  $T_{1/2}$ ).

**Результаты:** препарат эзомепразол не оказывал токсического влияния, в том числе местнораздражающего и иммунотоксического действия. Подтверждена его фармакологическая безопасность при многократном пероральном введении в отношении сердечно-сосудистой, выделительной и дыхательной систем, печени. Исследуемый препарат не оказывал влияния на репродуктивную систему самцов и самок кроликов. Установлена доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (NOAEL) – 14,3 ВТД. Сравнительная оценка токсикокинетических параметров после однократного и многократного перорального введения продемонстрировала сопоставимость токсикокинетических профилей препарата эзомепразол с препаратом Нексиум®.

**Выводы:** полученные данные свидетельствуют о наличии у исследуемого препарата эзомепразол благоприятного профиля безопасности. Все оцениваемые в ходе исследований параметры препарата эзомепразол были сопоставимы с таковыми препарата Нексиум®. Учитывая положительный опыт применения препарата Нексиум® в клинической практике, данные, полученные относительно нового препарата эзомепразола, позволяют прогнозировать его аналогичную безопасность.

**Ключевые слова:** эзомепразол; некسيوم; ингибиторы протонной помпы; безопасность; токсикокинетика; доклинические исследования

**Для цитирования:** Косман В.М., Карлина М.В., Мазукина Е.В., Глобенко А.А., Джайн Е.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Изучение безопасности и токсикокинетики препарата эзомепразол в доклинических исследованиях. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342>

## Preclinical Evaluation of Esomeprazole Safety and Toxicokinetics

V.M. Kosman<sup>1</sup>✉, M.V. Karlina<sup>1</sup>, E.V. Mazukina<sup>1</sup>, A.A. Globenko<sup>2</sup>, E.A. Jain<sup>2</sup>, M.N. Makarova<sup>1</sup>, V.G. Makarov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY",  
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,  
Leningrad region 188663, Russian Federation

<sup>2</sup> Valenta Pharm JSC,  
2 Fabrichnaya St., Shchyolkovo, Moscow region 141108, Russian Federation

✉ Corresponding author: Vera M. Kosman [kosman.vm@doclinika.ru](mailto:kosman.vm@doclinika.ru)

### ABSTRACT

Esomeprazole, the S-isomer of omeprazole, is a second-generation proton pump inhibitor widely used for acid-related diseases of the oesophagus, stomach, and duodenum (peptic ulcer, gastro-oesophageal reflux disease, etc.). Studies on esomeprazole safety and toxicokinetics (TK) are essential for increasing the number of modified-release esomeprazole products manufactured in Russia.

**The aim of the study** was to compare the safety and toxicokinetics of a new esomeprazole product, 40 mg modified-release capsules (Valenta Pharm JSC, Russia), and Nexium® 40 mg film-coated tablets (AstraZeneca AB, Sweden).

**Materials and methods.** This toxicity study involved oral administration of esomeprazole 40 mg modified-release capsules (Valenta Pharm JSC, Russia) and Nexium® 40 mg film-coated tablets (AstraZeneca AB, Sweden) to 5 groups of rabbits (8 males and 8 females per group) for 28 days at a dose of 1 or 3 capsules, or tablets, corresponding to approximately 4.8 or 14.3 maximum human therapeutic doses (MHTDs), respectively. Comparisons included general toxicity, local tolerance, safety pharmacology, effects on immune system organs, reproductive toxicity, and basic TK parameters ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $MRT$ , and  $T_{1/2}$ ).

**Results.** No toxic effects, including local irritation and immunotoxicity, were observed for the test product. The safety pharmacology testing demonstrated the safety of repeated oral administration of the test product for the cardiovascular, excretory, respiratory systems and the liver. The test product did not affect the reproductive system of male and female rabbits. The No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was determined to be 14.3 MHTDs. According to the TK parameters evaluated after single and repeated oral administration, the test product and Nexium® demonstrated comparable TK profiles.

**Conclusions.** The study demonstrated a favourable safety profile for the test product. All the test product parameters studied were comparable with those of Nexium®. Positive clinical experience with Nexium® supports the data obtained for the new esomeprazole product. The safety of these medicinal products may be considered similar.

**Key words:** esomeprazole; Nexium; proton pump inhibitors; safety; toxicokinetics; preclinical studies

**For citation:** Kosman V.M., Karlina M.V., Mazukina E.V., Globenko A.A., Jain E.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Preclinical evaluation of esomeprazole safety and toxicokinetics. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342>

## Введение

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются современными мощными и эффективными средствами для лечения кислотозависимых заболеваний [1–3]. Препараты этой фармакологической группы снижают секрецию соляной кислоты в желудке за счет ингибирования фермента  $H^+/K^+$ -АТФазы (протонной помпы) в париетальных клетках желудка [1, 4, 5]. К препаратам первого поколения ИПП, представляющим собой рацемические смеси, относят омепразол, пантопризол, рабепразол, лансопризол. Эзомепразол, являющийся S-изомером омепразола, относят к ИПП второго поколения<sup>1</sup> [3]. Разделение стереоизомеров позволило повысить антисекреторную активность и биодоступность эзомепразола по сравнению с омепразолом [6], что связывают с особенностями метаболизма стереоизомеров в печени с участием ферментных систем цитохрома P450 [2, 7]. По мнению С.А. Курилович [8], эзомепразол обладает улучшенной биодоступностью, замедленным выведением, способностью создавать более высокие концентрации в крови и секреторных канальцах, обеспечивать более глубокое и продолжительное подавление секреции, а его меньшая подверженность метаболизму с помощью цитохрома P450 CYP2C19 обуславливает более стойкий и прогнозируемый клинический эффект по сравнению с ИПП первого поколения. В ряде исследований авторы подчеркивают преимущества применения эзомепразола в терапии различных кислотостойчивых заболеваний как у взрослых, так и у детей [4, 5, 8, 9], отмечают его дозозависимую антисекреторную активность [8] и сравнивают особенности фармакокинетики у здоровых добровольцев и при патологии, а также у пациентов различных возрастных групп [7, 10].

Распространенность кислотозависимых заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др.) сохраняется на достаточно высоком уровне как в Российской Федерации, так и за рубежом [11]. Дополнительным фактором риска развития таких заболеваний является широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов, на фоне которых возможно возникновение симптоматических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, их кровотечения

и перфорации. Лечение этих заболеваний ассоциировано со значительными экономическими затратами. Применение эзомепразола является не только эффективным, но и экономически обоснованным с точки зрения фармакоэкономической оценки [11].

Первым зарегистрированным за рубежом, а затем и в Российской Федерации препаратом эзомепразола является Нексиум® («АстраЗенека АБ», Швеция), выпускаемый в виде гранул для приготовления суспензии для приема внутрь; лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения и в виде таблеток, покрытых оболочкой<sup>2</sup>. Особенностью этого препарата является мультипартикулярная система доставки (multiunit particulate system, MUPS) – таблетка содержит более 1000 спрессованных микропеллет с эзомепразолом, покрытых кислотоустойчивой оболочкой<sup>3</sup>. В Российской Федерации зарегистрированы и другие препараты эзомепразола отечественных и зарубежных производителей в виде готовых лекарственных форм для перорального применения: капсулы кишечнорастворимые и таблетки кишечнорастворимые, покрытые (пленочной) оболочкой<sup>4</sup>. Преимущество применения препаратов эзомепразола в виде капсул состоит в удобстве их проглатывания, обуславливающим предпочтения пациентов по отношению к этой лекарственной форме [12, 13]. Расширение ассортимента отечественных препаратов эзомепразола с модифицированным высвобождением представляется актуальной задачей.

**Цель работы** – сравнительное изучение безопасности и токсикокинетики нового лекарственного препарата эзомепразол, капсулы с модифицированным высвобождением, 40 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в сравнении с препаратом Нексиум®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг («АстраЗенека АБ», Швеция).

Задачи исследования:

- провести сравнительный анализ токсических свойств тестируемого препарата и препарата сравнения при многократном применении;
- выявить возможные органы – мишени токсического действия;
- установить возможность обратимости вызываемых повреждений;

<sup>1</sup> Оптимальная терапия кислотозависимых заболеваний. Lvrach.ru. 04.06.2021. <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437973>

<sup>2</sup> [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=76fb29b1-d5a9-4f1c-a194-8a2b55197a0a](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=76fb29b1-d5a9-4f1c-a194-8a2b55197a0a)

<sup>3</sup> Оптимальная терапия кислотозависимых заболеваний. Lvrach.ru. 04.06.2021. <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437973>

<sup>4</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru>

- провести сравнительную оценку местнораздражающего действия;
- провести сравнительное изучение иммунотоксических свойств;
- провести сравнительное изучение фармакологической безопасности;
- провести сравнительное изучение потенциального токсического влияния препаратов на генеративную функцию;
- провести сравнительную оценку токсикокинетики препаратов при однократном и многократном пероральном введении в двух дозах.

## Материалы и методы

**Животные.** В эксперименте были использованы кролики новозеландской породы обоих полов (питомник АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»). Возраст животных к началу эксперимента составил 19–21 нед. Проведение исследований было одобрено на заседании биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (протокол БЭК от 16.01.2019 № 4.4/19).

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, и в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14.

Кроликов содержали в индивидуальных боксах с решетчатым полом без подстила, с зоной для отдыха (сплошной пол), снабженных автоматической nippleной системой поения. Минимальная площадь пола на одно животное соответствовала нормативной документации<sup>5</sup>. Животных содержали в контролируемых условиях окружающей среды (16–22 °С и относительной влажности воздуха 30–70%,  $\text{NH}_3 \leq 10$  мг/м<sup>3</sup>,  $\text{CO}_2 \leq 0,15$  об.%). Световой режим составил 12 ч света и 12 ч темноты. Был установлен режим воздухообмена, обеспечивающий смену около 15 объемов помещения в час.

Стандартный корм животные получали *ad libitum*, за исключением лишения корма на 4 ч перед эвтаназией и забором крови. Воду кролики получали без ограничений.

**Исследуемые препараты.** Тестируемый препарат эзомеразол, капсулы с модифицированным высвобождением, 40 мг, производства АО «Валента Фарм», Россия (серия SF18000389).

Препарат сравнения – Нексиум®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг производства «АстраЗенека АБ», Швеция, зарегистрирован в Российской Федерации (серия ZKRX). Плацебо тестируемого препарата – капсулы Vcaps® производства «Капсугель», Франция (серия 53496191).

**Способ введения и выбор доз.** Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Нексиум®, высшая терапевтическая доза (ВТД) для человека составляет 40 мг/сут, или 0,67 мг/кг при средней массе тела человека 60 кг. В пересчете на организм кролика с учетом разницы в площади поверхности тела ВТД составила<sup>6</sup>:  $0,67 \text{ мг/кг} \times 3,1$  (коэффициент пересчета для кролика) = 2,1 мг/кг. Соответственно, ВТД для кроликов составляет 2,1 мг/кг, или 8,4 мг на кролика массой тела 4000 г.

Введение препарата осуществляли без нарушения целостности его лекарственной формы, поскольку действующее вещество исследуемого препарата разрушается в агрессивной среде желудка, и поэтому оно заключено в кислотоустойчивую капсулу. Таким образом, в исследовании не представлялось возможным вводить экспериментальным животным препарат с нарушенной целостностью лекарственной формы. Соответственно, при введении 1 капсулы (таблетки) 40 мг кролик массой тела 4 кг получал дозу, превышающую ВТД приблизительно в 4,8 раза. Данная доза была использована как минимальная тестируемая. В максимальной дозе кролики получали 3 капсулы (или таблетки), что соответствует примерно 14,3 ВТД. Группа контроля получала плацебо: 3 капсулы на животное. Препараты вводили животным в неизменном виде, перорально, один раз в день с помощью таблеткодавателей.

**Дизайн исследования по оценке безопасности.** Дизайн исследования был построен с учетом современных норм биоэтики и соблюдения основных принципов «3R» (Replacement, Reduction, Refinement: замещение, сокращение, совершенствование) с использованием минимального количества животных [14].

В ходе исследования кроме сравнительной оценки общетоксических свойств и местнораздражающего действия исследуемых препаратов были изучены фармакологическая безопасность

<sup>5</sup> Белозерцева ИВ, Блинов ДВ, Красильщикова МС, ред. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. М.: ИРБИС; 2017.

<sup>6</sup> Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2005.

(в отношении выделительной, сердечно-сосудистой, дыхательной системы, печени), влияние на иммунокомпетентные органы с целью выявления возможного иммунотоксического действия<sup>7</sup>, возможная генеративная токсичность, а также был проведен забор образцов крови для изучения основных токсикокинетических параметров.

В исследование было включено пять групп животных, по 8 самцов и 8 самок в каждой. Животные 1-й группы получали плацебо тестируемого препарата, 2-й группы – тестируемый препарат эзомепразол в дозе 1 капс./животное, 3-й группы – тестируемый препарат эзомепразол в дозе 3 капс./животное, 4-й группы – препарат сравнения Нексиум® в дозе 1 табл./животное, 5-й группы – препарат сравнения Нексиум® в дозе 3 табл./животное.

Препараты вводили перорально, 1 раз/сут в течение 28 сут ежедневно. Период отсроченного наблюдения – 28 сут. На протяжении всего эксперимента осуществляли еженедельный осмотр животных, взвешивание.

На 27 и 56 сут эксперимента проводили клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Mythic 18 Vet (Orphee SA, Швейцария). Определяли количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, лейкоцитарную формулу. Измерение параметров гемостаза проводили на коагулометре АПГ4-02-П (ООО «ЭМКО», Россия). На 27 и 56 сут определяли протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Биохимические показатели крови определяли (28 и 56 сут) на биохимическом анализаторе Random Access A-25 (BioSystems, Испания) с использованием реагентов фирмы BioSystems (Испания) и в соответствии с инструкциями производителя. Оцениваемые параметры в сыворотке крови: трансаминазы (аланиновая (АЛТ) и аспарагиновая (АСТ) (Ед/л)), креатинин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), альбумин (г/л), щелочная фосфатаза (Ед/л), общий белок (г/л), триглицериды (ммоль/л), холестерин (ммоль/л), отношение альбумины/глобулины (расчетные значения), общий билирубин (мкмоль/л), глобулин (расчетные значения), глюкоза (ммоль/л), креатинкиназа (Ед/л), лактатдегидрогеназа (Ед/л).

На 27 и 56 сут было проведено исследование физико-химического состава мочи с помощью диагностических тест-полосок (West Medica Produktions- und Handels- GmbH) и мочевого анализатора DocUReader2 (77 Elektronika Kft., Венгрия). Оценивали следующие параметры: глюкоза, pH, билирубин, уробилиноген, белок, удельный вес, лейкоциты, кровь, кетоны, нитриты.

Биохимический анализ мочи производили на 27 и 56 сут на биохимическом анализаторе Random Access A-25 (BioSystems, Испания) с использованием реагентов компании BioSystems (Испания) и в соответствии с инструкциями производителя. Оценивали креатинин (мкмоль/л) и мочевины (ммоль/л).

Регистрацию параметров электрокардиограммы (ЭКГ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и частоту дыхательных движений (ЧДД) проводили на 27 и 56 сут. Для регистрации ЭКГ животное было предварительно наркотизировано. Регистрацию ЭКГ проводили с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Поли-спектр-8В» (ООО «Нейрософт», Россия). ЭКГ проанализирована в отведении II. Оценивались следующие показатели: ЧСС, RR (мс), P (мс), PQ (мс), QRS (мс), QT (мс). Регистрацию АД и ЧДД проводили с помощью прибора «Монитор пациента IM-10» производства ЗАО «Ист Медикал», Москва.

Эвтаназию животных осуществляли посредством передозировки анестетика (Золетил® 50, внутривенно). Четыре самца и четыре самки из каждой группы были подвергнуты эвтаназии на 29 сут эксперимента, оставшиеся – на 57 сут эксперимента.

**Патоморфологическое исследование.** После эвтаназии животные были тщательно обследованы на предмет внешних патологических признаков. Органы, извлеченные при некропии, были взвешены. Проведено гистологическое исследование следующих органов: аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, тимус, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, мочевой пузырь, надпочечники, семенники (самцы), придатки семенника (самцы), яичники (самки), матка (самки), подчелюстные и желудочные лимфатические узлы, щитовидная железа, головной мозг.

Для оценки местнораздражающего действия препаратов при проведении процедуры

<sup>7</sup> OECD (2008) Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents No 407.

ГОСТ Р 58173-2018 Средства лекарственные для медицинского применения. Исследования иммунотоксичности лекарственных средств, предназначенных для человека.

ICH S8 Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals. CHMP/167235/2004. EMA; 2006.

некропии были визуально оценены отклонения во внешнем виде органов желудочно-кишечного тракта, а также проведена гистологическая оценка тканей, непосредственно контактировавших с исследуемыми объектами.

Для изучения возможного иммунотоксического действия у всех животных оценивали общее количество лейкоцитов в крови, лейкоформулу, абсолютные дифференциальные показатели лейкоцитов, уровень глобулинов, проводили патоморфологическое исследование лимфоидных органов (тимус, селезенка, подчелюстные и желудочные лимфатические узлы), анализировали массовые коэффициенты органов (тимус, селезенка)<sup>8</sup>.

В рамках изучения общетоксических свойств исследуемых препаратов произведена оценка фармакологической безопасности:

- в отношении выделительной системы (почки): анализ мочи (общий и биохимический); массовые коэффициенты и гистологический анализ почек;
- в отношении печени: биохимический анализ крови – АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, общий белок, альбумины, глобулины, холестерин, коагулограмма – ПВ и АЧТВ; массовые коэффициенты и гистологический анализ печени;
- в отношении сердечно-сосудистой системы: биохимический анализ крови (креатининкиназа, АСТ, АЛТ, ЛДГ), ЭКГ, ЧСС, АД; массовые коэффициенты и гистологический анализ сердца;
- в отношении дыхательной системы: ЧДД; массовые коэффициенты и гистологический анализ легких.

Для изучения генеративной токсичности у животных, подлежащих эвтаназии на 29 сут эксперимента, и у животных, подлежащих эвтаназии на 57 сут эксперимента, были проведены: патоморфологическое исследование органов репродуктивной системы (семенники, придатки семенников, яичники, матка); оценка массовых коэффициентов семенников и яичников; оценка морфофункционального состояния сперматозоидов<sup>9</sup>.

При проведении некропии у животных извлекали придатки семенников (эпидидимисы),

максимально отделяя их от брыжейки. Далее эпидидимис левого семенника помещали на предметное стекло и, зажав браншами пинцета, надрезали обе его доли, после чего придаток (с надрезанными долями) помещали в пробирку и заливали 3 мл PBS (фосфатно-солевой буфер, температура 37 °С). Затем производили инкубацию при 37 °С и 5% содержания CO<sub>2</sub> в течение 15 мин в CO<sub>2</sub>-инкубаторе Shellab 3517-2 (Sheldon Manufacturing, США). После чего производили оценку спермограммы по следующим показателям: концентрация сперматозоидов ( $\times 10^6$ /мл), характер движения (доля подвижных и неподвижных сперматозоидов), жизнеспособность и зрелость: соотношение живых, мертвых и незрелых сперматозоидов (по результатам гипоосмотического теста).

**Токсикокинетическое исследование.** Кровь забирала у 4 самцов и 4 самок из каждой группы № 2–5 на 1–2, 14–15 и 28–29 сут эксперимента на следующих временных точках: до введения препаратов, через 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 24 ч после введения препаратов.

Определение содержания эзомерпазола в биологических образцах (плазме крови кроликов) выполнено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием (ВЭЖХ-УФ) с помощью предварительно разработанной методики. Анализ выполнен с использованием колонки Luna C<sub>18</sub> (2) 4,6×150 мм, размер частиц сорбента 5 мкм (Phenomenex, США) в градиентном режиме элюирования смесью 0,03% раствора трифторуксусной кислоты и ацетонитрила (от 10 до 50% ацетонитрила в составе элюента за 10 мин), скорость подачи элюента 1 мл/мин, дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 300 нм, температура термостата колонок комнатная. Подготовка проб к анализу включала осаждение белков плазмы крови ацетонитрилом (в объемном соотношении 1:3) с последующей заменой растворителя. Биоаналитическая методика была валидирована в соответствии с рекомендациями<sup>10</sup> в диапазоне концентраций 50–30000 нг/мл по показателям: селективность, нижний предел количественного определения (НПКО), калибровочный диапазон, точность и прецизионность. По всем валидационным

<sup>8</sup> ICH S8. Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals. CHMP/167235/2004. EMA; 2006.

ГОСТ Р 58173-2018. Средства лекарственные для медицинского применения. Исследования иммунотоксичности лекарственных средств, предназначенных для человека.

<sup>9</sup> ICH S5 (R3). Guideline on reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/544278/1998. EMA; 2020.

<sup>10</sup> ICH Q2A. Text on validation of analytical procedures. ICH harmonised tripartite guideline. Geneva; 1994.

ICH Q2B. Validation of analytical procedures: methodology. Geneva; 1996.

Bioanalytical method validation. Guidance for industry. FDA; 2018.

Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP192217/2009. EMA; 2011.

параметрам получены удовлетворительные результаты, что свидетельствовало о возможности дальнейшего использования методики для изучения токсикокинетики препаратов на кроликах.

**Анализ данных.** Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на соответствие закону нормального распределения (по критерию Шапиро–Уилка), рассчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего ( $M \pm SEM$ ) или медиана и квартильный размах ( $Me(Q_1; Q_3)$ ). Для оценки межгрупповых различий данных с признаками нормального распределения был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением с использованием теста Тьюки (*post-hoc* Tukey's test). Для оценки данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, был применен критерий Краскела–Уоллиса. Различия были определены при уровне значимости  $p=0,05$ . Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Токсикокинетические параметры (максимальная концентрация  $C_{max}$ , время достижения максимальной концентрации  $T_{max}$ , площадь под кривой «концентрация–время»  $AUC$ , среднее время удерживания  $MRT$ , период полувыведения  $T_{1/2}$  и показатель скорости всасывания  $C_{max}/AUC$ ) рассчитаны внемоделным методом статистических моментов [15] с использованием приложения PKSolver для Microsoft Office Excel.

## Результаты

### Токсические свойства

Средняя масса тела кроликов на начало эксперимента составляла:  $4092 \pm 28$  г (самцы) и  $3976 \pm 87$  г (самки). На протяжении периода введения препаратов и плацебо регистрировали физиологический прирост массы тела у самцов и самок кроликов всех групп. Влияния препаратов на динамику массы тела не установлено. Клиническая картина интоксикации отсутствовала на протяжении всего периода наблюдения.

Результаты биохимического и клинического анализов крови не выявили клинически значимого влияния препаратов на все исследуемые параметры. Показатели гемостаза

находились в границах физиологических норм для всех групп экспериментальных животных. По результатам общего и биохимического анализа мочи отклонений от нормы не выявлено. Исследуемые препараты не оказали влияния на ЭКГ, ЧСС, а также на АД и ЧДД. Наиболее значимые параметры представлены в *таблице 1* «Основные показатели клинического и биохимического анализов крови и мочи кроликов, получавших препараты эзомепразола» (опубликована на сайте журнала<sup>11</sup>) и в *таблице 2* «Основные параметры электрокардиограммы и артериального давления кроликов, получавших препараты эзомепразола» (опубликована на сайте журнала<sup>12</sup>).

На 29 и на 57 сут эксперимента при патологоанатомическом исследовании у всех животных в исследованных органах макроскопически видимых изменений не обнаружено. Гистологическое строение этих органов также соответствовало норме. При анализе массовых коэффициентов органов кроликов (*табл. 3* «Массовые коэффициенты основных органов кроликов, получавших препараты эзомепразола», опубликована на сайте журнала<sup>13</sup>) было установлено, что исследуемые препараты не оказали влияния на оцениваемые показатели ни на 29, ни на 57 сут эксперимента.

**Местнораздражающее действие.** На 29 и на 57 сут эксперимента у всех животных в месте введения (желудок) и в кишечнике макроскопически видимых изменений не обнаружено. Гистологическое строение желудка, тонкой и толстой кишки соответствовало норме.

**Иммунотоксические свойства.** Отличий от контроля по параметрам клинического и биохимического анализа крови (*табл. 1*, опубликована на сайте журнала<sup>14</sup>), массовым коэффициентам тимуса и селезенки (*табл. 3*, опубликована на сайте журнала<sup>15</sup>) выявлено не было. Гистологическое строение лимфоидных органов (тимус, селезенка, околушные лимфатические узлы) у всех животных соответствовало норме. По совокупности полученных данных был сделан вывод об отсутствии иммунотоксического действия при курсовом введении препаратов в исследуемом диапазоне доз ни после окончания введения, ни после окончания отсроченного наблюдения.

<sup>11</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342-tabl1>

<sup>12</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342-tabl2>

<sup>13</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342-tabl3>

<sup>14</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342-tabl1>

<sup>15</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342-tabl3>

Результаты оценки **фармакологической безопасности** исследуемых препаратов при многократном пероральном введении свидетельствуют об отсутствии нефротоксического, гепатотоксического, кардиотоксического действий и влияния на дыхательную систему самцов и самок кроликов (наиболее значимые результаты представлены в *таблицах 1 и 2*, опубликованы на сайте журнала<sup>16</sup>).

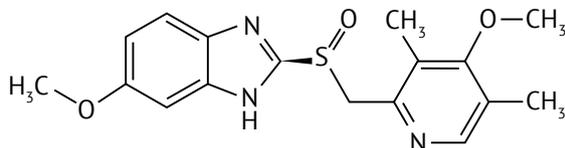
**Генеративная токсичность.** Исследуемые препараты не оказали влияния на репродуктивную систему самцов и самок кроликов. Морфофункциональное состояние сперматозоидов самцов, получавших исследуемые препараты, не отличалось от данных контрольной группы животных (*табл. 4* «Морфофункциональное состояние сперматозоидов кроликов, получавших препараты эзомепразола», опубликована на сайте журнала<sup>17</sup>).

Таким образом, данные, полученные в ходе оценки общетоксических свойств препаратов эзомепразола, свидетельствовали об отсутствии нежелательных реакций при многократном применении препаратов в дозе, превышающей ВТД приблизительно в 14,3 раза.

#### Исследование токсикокинетики

**Разработка и валидация биоаналитической методики.** Эзомепразол – (S)-5-Метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил]бензимидазол (*рис. 1*), ингибитор протонного насоса.

На основании данных литературы [16–18] для определения эзомепразола в плазме крови кроликов был выбран метод обращенно-фазовой ВЭЖХ-УФ. С учетом экспериментальных возможностей конкретной лаборатории были подобраны оптимальные хроматографические условия и процедура пробоподготовки. Основные валидационные параметры разработанной методики представлены в *таблице 5*.



**Рис. 1.** Структурная формула эзомепразола

**Fig. 1.** Structural formula of esomeprazole

<sup>16</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342-tabl1>

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342-tabl2>

<sup>17</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-342-tabl4>

По всем критериям получены результаты, свидетельствующие о специфичности, линейности, прецизионности и достаточно высокой чувствительности разработанной методики, что подтвердило возможность ее дальнейшего использования для изучения токсикокинетики препаратов эзомепразола.

**Оценка токсикокинетики.** Кинетика эзомепразола в плазме крови после однократного и многократного (в течение 14 и 28 сут) введения препаратов в двух дозах имела форму кривой, характерную для лекарственных форм, применяемых перорально (*рис. 2–4*). В нулевой точке (перед введением препаратов) исследование проб плазмы крови всех кроликов не выявило наличия определяемого соединения; значения концентраций аналита ниже НПКО принимали равными нулю.

Содержание эзомепразола в плазме крови после перорального введения тестируемого

**Таблица 5.** Валидационные параметры методики определения эзомепразола в плазме крови кроликов

**Table 5.** Validation parameters for esomeprazole assay in rabbit plasma

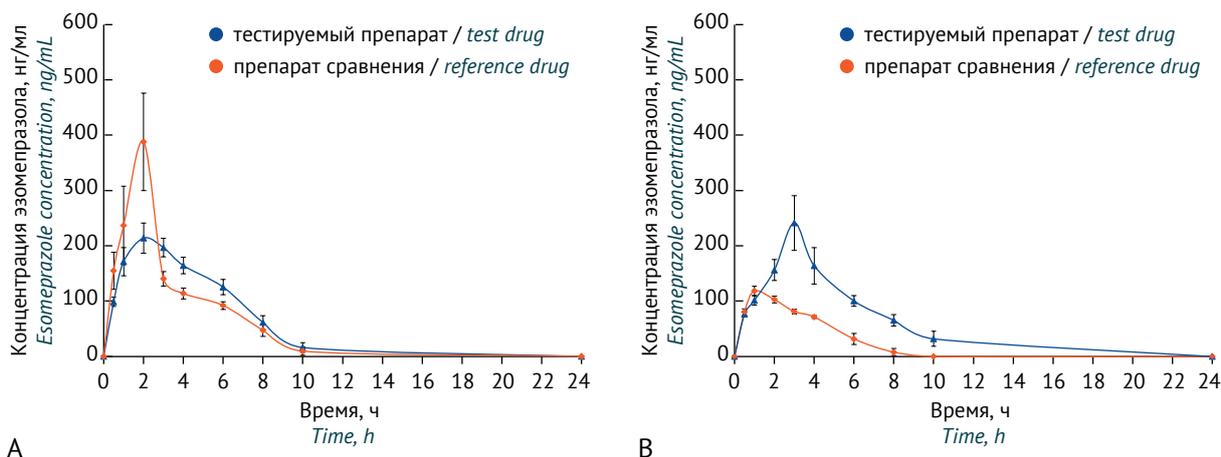
Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>
Калибровочный диапазон, нг/мл <i>Calibration range, ng/mL</i>	50–30000
Уравнение регрессии* <i>Regression equation*</i>	$Y=13,819X-105$
Коэффициент корреляции <i>r</i> <i>Correlation coefficient r</i>	0,995
НПКО, нг/мл <i>LLOQ, ng/mL</i>	50
Точность / <i>Accuracy, %</i> 30000 нг/мл ( <i>ng/mL</i> ) 12000 нг/мл ( <i>ng/mL</i> ) 150 нг/мл ( <i>ng/mL</i> ) 50 нг/мл ( <i>ng/mL</i> )	0,1 1,8 5,5 19,0
Прецизионность / <i>Precision, %</i> 30000 нг/мл ( <i>ng/mL</i> ) 12000 нг/мл ( <i>ng/mL</i> ) 150 нг/мл ( <i>ng/mL</i> ) 50 нг/мл ( <i>ng/mL</i> )	0,4 0,2 9,0 5,7

*Примечание.* НПКО – нижний предел количественного определения.

\* Y – площадь пика эзомепразола, X – концентрация эзомепразола, нг/мл.

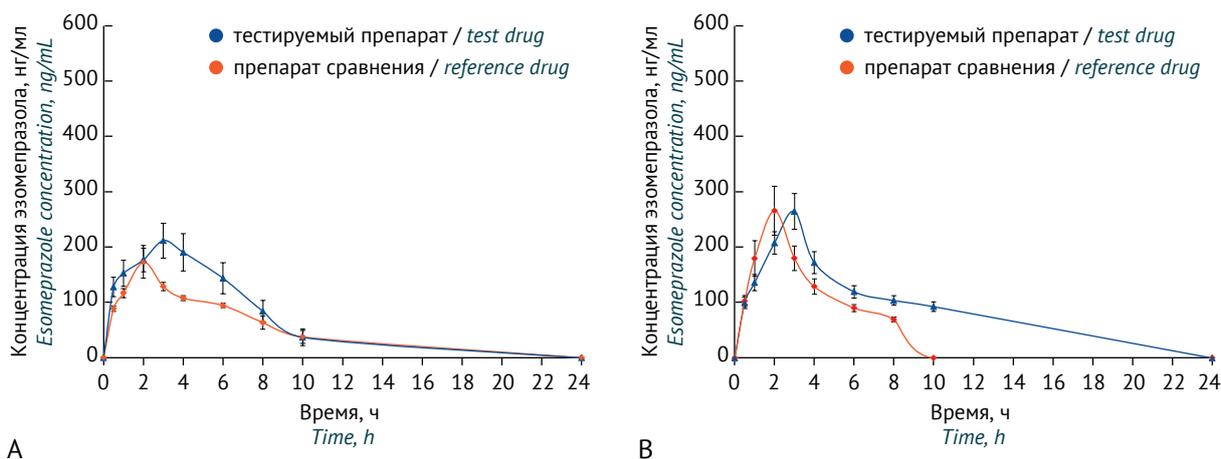
*Note.* LLOQ, lower limit of quantification.

\* Y, esomeprazole peak area; X, esomeprazole concentration (ng/mL).



**Рис. 2.** Кривые «концентрация–время» изменения содержания эзомепразола в плазме крови после однократного перорального введения тестируемого препарата эзомепразол и препарата сравнения Нексимум® в дозах 1 капс. (табл.) на животное (А) и 3 капс. (табл.) на животное (В) в линейных координатах (количество животных  $n=8$ , среднее значение и стандартная ошибка среднего  $M \pm SEM$ )

**Fig. 2.** Concentration–time curves of esomeprazole in rabbit plasma after single oral administration of the test product esomeprazole and the reference product Nexium® in a dose of 1 capsule/tablet (A) and 3 capsules/tablets (B) per animal in linear coordinates ( $n=8$  animals;  $M \pm SEM$ , mean and standard error of the mean)

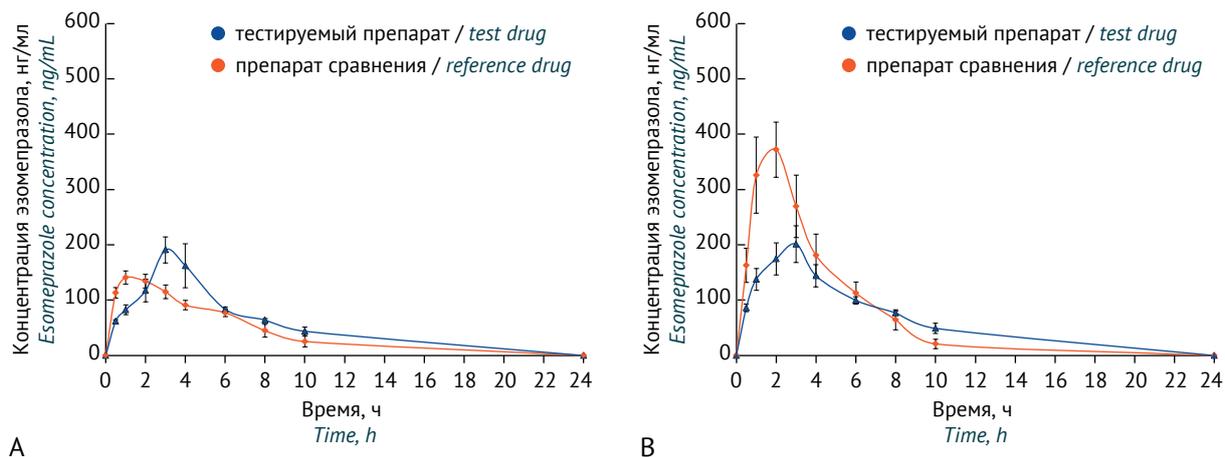


**Рис. 3.** Кривые «концентрация–время» изменения содержания эзомепразола в плазме крови после многократного (на 14 сут) перорального введения тестируемого препарата эзомепразол и препарата сравнения Нексимум® в дозах 1 капс. (табл.) на животное (А) и 3 капс. (табл.) на животное (В) в линейных координатах (количество животных  $n=8$ , среднее значение и стандартная ошибка среднего  $M \pm SEM$ )

**Fig. 3.** Concentration–time curves of esomeprazole in rabbit plasma after repeated oral administration (Day 14) of the test product esomeprazole and the reference product Nexium® in a dose of 1 capsule/tablet (A) and 3 capsules/tablets (B) per animal in linear coordinates ( $n=8$  animals;  $M \pm SEM$ , mean and standard error of the mean)

препарата достигало максимума через 3–4 ч после введения как в дозе 1 капс./животное, так и в дозе 3 капс./животное. Для препарата сравнения максимальное содержание аналита в плазме крови кроликов наблюдали через 1–2 ч после введения. Затем концентрация постепенно снижалась. Через 10 ч после введения содержание

действующего вещества в плазме крови составило около 8–13% (после однократного введения), 8–35% (после многократного введения в течение 14 сут) и 23–24% (после многократного введения в течение 28 сут) от его максимального уровня; через 24 ч после введения аналит не был обнаружен ни в одной пробе.



**Рис. 4.** Кривые «концентрация–время» изменения содержания эзомепразола в плазме крови после многократного (на 28 сут) перорального введения тестируемого препарата эзомепразол и препарата сравнения Нексимум® в дозах 1 капс. (табл.) на животное (А) и 3 капс. (табл.) на животное (Б) в линейных координатах (количество животных  $n=8$ , среднее значение и стандартная ошибка среднего  $M \pm SEM$ )

**Fig. 4.** Concentration–time curves of esomeprazole in rabbit plasma after repeated oral administration (Day 28) of the test product esomeprazole and the reference product Nexium® in a dose of 1 capsule/tablet (A) and 3 capsules/tablets (B) per animal in linear coordinates ( $n=8$  animals;  $M \pm SEM$ , mean and standard error of the mean)

Обобщенные данные по токсикокинетическим параметрам, полученным для исследованных препаратов за весь период эксперимента, представлены в *таблице 6*.

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о сопоставимости профиля безопасности и токсикокинетических параметров воспроизведенного лекарственного препарата эзомепразол и препарата Нексимум®. Результаты оценки токсических свойств показали, что исследуемые препараты при многократном пероральном введении в течение 28 сут в дозе, которая многократно превышала терапевтическую, не оказали токсического действия на организм лабораторных животных. Не было выявлено местнораздражающего действия исследуемых препаратов на слизистую оболочку желудка и кишечника. По данным проведенного исследования установлена доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (по observed adverse effect level, NOAEL) – 14,3 ВТД.

В ходе проведенного исследования кроме сравнительной оценки общетоксических свойств и местнораздражающего действия было изучено влияние воспроизведенного препарата эзомепразол и препарата сравнения Нексимум® на иммунокомпетентные органы с целью

выявления возможного иммунотоксического действия<sup>18</sup>. Полученные результаты позволили заключить, что при введении в дозах, соответствующих примерно 4,8 и 14,3 ВТД в течение 28 сут, препараты не оказали иммунотоксического действия.

Результаты оценки фармакологической безопасности исследуемых препаратов при многократном пероральном введении свидетельствовали об отсутствии нефротоксического, гепатотоксического, кардиотоксического действий и влияния на дыхательную систему кроликов. Исследуемые препараты не оказали влияния на репродуктивную систему самцов и самок кроликов.

По результатам сравнительной оценки токсикокинетики после однократного и многократного (в течение 14 и 28 сут) введения исследуемых препаратов не выявлено зависимости токсикокинетических параметров от пола животных. В целом, полученные данные не позволили установить закономерностей, свидетельствующих о накоплении действующего вещества при длительном приеме как тестируемого препарата, так и препарата сравнения.

Наиболее устойчивые различия выявлены для параметра  $T_{max}$  – в большинстве случаев различия этого параметра для тестируемого препарата и препарата сравнения статистически

<sup>18</sup> ICH S8 Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals. CHMP/167235/2004. EMA; 2006.

**Таблица 6.** Сводная таблица основных токсикокинетических параметров (количество животных  $n=8$ , самцы + самки)

**Table 6.** Summary table of the main toxicokinetic parameters ( $n=8$  animals, males and females)

Сutki введения Day of administration	Препарат Medicinal product	Доза, на животное Dose per animal	Значения токсикокинетических параметров Values of pharmacokinetic parameters					
			$C_{max}$ , нг/мл $C_{max}$ , ng/mL	$T_{max}$ , ч $T_{max}$ , h	$AUC_{0-24}$ , ч*нг/мл $AUC_{0-24}$ , h*ng/mL	MRT, ч MRT, h	$T_{1/2}$ , ч $T_{1/2}$ , h	$C_{max}/AUC_{0-24}$
1	Эзомепразол Esomeprazole	1 капс. 1 capsule	264,38±55,19 <sup>&amp;</sup>	2,88±0,23 <sup>&amp;</sup>	1081,69±147,54 <sup>&amp;</sup>	10,96±2,19	7,23±1,68	0,24±0,03
		3 капс. 3 capsules	261,25±31,01	2,63±0,38 <sup>&amp;</sup>	1154,75±80,30	9,51±1,91	7,60±1,73	0,23±0,02
	Нексиум® Nexium®	1 табл. 1 tablet	125,00±8,70*	1,25±0,16	433,56±33,74*	11,28±2,59	7,62±1,86	0,30±0,03
		3 табл. 3 tablets	436,25±106,15	1,75±0,25	1177,22±143,67	9,62±2,80	7,26±2,63	0,35±0,07
14	Эзомепразол Esomeprazole	1 капс. 1 capsule	278,38±31,81	3,00±0,53	1299,63±202,87	7,51±1,28* <sup>&amp;</sup>	4,39±0,99*	0,23±0,02
		3 капс. 3 capsules	281,00±37,00	2,75±0,25 <sup>&amp;</sup>	1402,66±134,25	15,19±3,38 <sup>&amp;</sup>	10,16±2,63	0,20±0,02
	Нексиум® Nexium®	1 табл. 1 tablet	180,38±35,04	2,00±0,27	912,69±101,73*	13,39±1,81*	7,85±1,48	0,20±0,02
		3 табл. 3 tablets	285,63±50,95	2,00±0,33	1076,38±114,10	6,69±0,82	4,10±0,65	0,25±0,03
28	Эзомепразол Esomeprazole	1 капс. 1 capsule	244,38±45,19	3,13±0,23 <sup>&amp;</sup>	968,91±82,00	10,15±0,89	6,42±0,90	0,24±0,03
		3 капс. 3 capsules	238,63±37,88 <sup>&amp;</sup>	2,75±0,25 <sup>&amp;</sup>	1123,91±106,04 <sup>§</sup>	9,50±1,28 <sup>&amp;</sup> , <sup>§</sup>	6,27±0,96 <sup>§</sup>	0,21±0,02 <sup>&amp;</sup>
	Нексиум® Nexium®	1 табл. 1 tablet	154,25±13,55* <sup>#</sup>	1,38±0,18 <sup>§</sup>	780,16±117,02* <sup>#</sup>	10,48±1,72*	6,41±1,45	0,21±0,02*
		3 табл. 3 tablets	453,00±69,06* <sup>§</sup>	2,00±0,33	1578,97±261,26 <sup>§</sup>	5,60±0,79	3,73±1,04	0,30±0,04

Примечание. Данные представлены в формате  $M \pm SEM$  – среднее значение и стандартная ошибка среднего;  $C_{max}$  – максимальная концентрация;  $AUC$  – площадь под кривой «концентрация–время» в интервале дозирования 0–24 ч;  $MRT$  – среднее время удерживания;  $T_{1/2}$  – период полувыведения.

<sup>&</sup> Статистически значимые отличия от групп, получавших препарат сравнения в эквивалентных дозах, в один день введения, уровень значимости  $p < 0,05$ ,  $t$ -критерий Стьюдента.

\* Статистически значимые отличия минимальной дозы от максимальной при сравнении одного препарата в один день введения,  $p < 0,05$ ,  $t$ -критерий Стьюдента.

<sup>#</sup> Статистически значимые отличия при сравнении одного препарата в одной дозе на сроках введения (14 и 28 сут) по сравнению с 1 сут введения,  $p < 0,05$ ,  $t$ -критерий Стьюдента.

<sup>§</sup> Статистически значимые отличия на 28 сут при сравнении одного препарата в одной дозе с данными на 14 сут,  $p < 0,05$ ,  $t$ -критерий Стьюдента.

Note. Data are presented as  $M \pm SEM$  (mean and standard error of the mean).  $C_{max}$ , maximum concentration;  $AUC$ , area under the curve from 0 to 24 hours;  $MRT$ , mean retention time;  $T_{1/2}$ , half-life time.

<sup>&</sup> Statistically significant differences from the groups receiving the reference product in equivalent doses on the same day of administration, probability level  $p < 0.05$ , Student's  $t$ -test.

\* Statistically significant differences between the groups receiving the minimum dose and the maximum dose of the same medicinal product on the same day of administration,  $p < 0.05$ , Student's  $t$ -test.

<sup>#</sup> Statistically significant differences between the groups after single and repeated administration (days 14 and 28 versus day 1) of the same medicinal product in the same dose,  $p < 0.05$ , Student's  $t$ -test.

<sup>§</sup> Statistically significant differences between the groups receiving the same dose of the same medicinal product on day 28 versus day 14,  $p < 0.05$ , Student's  $t$ -test.

значимы и имели одинаковое направление изменения: для тестируемого препарата характерно увеличение времени достижения максимальной концентрации по сравнению с препаратом сравнения. Известно, что характерной особенностью пищевого поведения кроликов является копрофагия [19], проявляющаяся в существенных колебаниях значений рН желудочного сока (примерно от 1,9–2,0 до 4,0–5,0 и выше) [20]. Это может приводить к неодинаковому высвобождению действующего вещества из готовых лекарственных форм исследуемых препаратов в желудочно-кишечном тракте кроликов в связи с особенностями поведения вспомогательных веществ в условиях изменения рН и, как следствие, обуславливать выявленные различия токсикокинетических параметров. В ряде случаев выявлены также достоверные отличия параметров  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  при сопоставлении данных для препарата сравнения в двух исследованных дозах. Различия в расчетных параметрах ( $MRT$ ,  $T_{1/2}$  и др.), выявленные для некоторых пар данных, носили разнонаправленный характер, не коррелировали с изменением введенной дозы исследованных препаратов и не позволили выявить устойчивых закономерностей на разных сроках введения. Можно предположить случайный характер таких различий, связанных, в том числе, с индивидуальными особенностями животных.

В целом полученные данные сопоставимы с результатами, известными для человека, согласно которым эзомепразол достаточно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта –  $T_{max}$  составляет примерно 0,5–2,5 ч после приема, при ежедневном приеме 1 раз/сут эзомепразол полностью выводится из плазмы крови во время интервала между приемами и не кумулирует [10, 16, 17, 20–23]. Схожие данные получены для некоторых видов лабораторных животных – собак и крыс [18, 24, 25].

При однократном введении тестируемого препарата и препарата сравнения в исследованном диапазоне доз средние максимальные концентрации эзомепразола в плазме крови кроликов составили около 125–440 нг/мл, при многократном введении в течение 14 сут – 180–280 нг/мл, при многократном введении в течение 28 сут – 150–450 нг/мл. Уровни концентраций эзомепразола в плазме крови не являются токсичными, поскольку проявлений токсических эффектов препаратов не наблюдали. Данные уровни концентраций сопоставимы, но не превышали концентрации, которые

достигались у человека при приеме терапевтических доз (по различным данным, после приема 5–40 мг эзомепразола значения  $C_{max}$  составляли примерно от 100 нг/мл до 1,6–1,8 мкг/мл [7, 10, 16, 17, 21–23]), что может быть связано с различиями пищеварительных систем и метаболизма человека и кроликов. Также этот факт может свидетельствовать об ограниченной системной доступности эзомепразола и преимущественной реализации его действия в париетальных клетках желудка, что в конечном итоге обуславливает низкую токсичность препарата при приеме высоких доз.

## Заключение

Проведенное экспериментальное исследование безопасности и токсикокинетики нового лекарственного препарата эзомепразол, капсулы с модифицированным высвобождением, 40 мг (АО «Валента Фарм», Россия), в сравнении с препаратом Нексиум®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг («АстраЗенека АБ», Швеция), позволило сделать следующие выводы.

1. При многократном пероральном введении кроликам в дозах 1 и 3 капс./животное (примерно 4,8 и 14,3 ВТД соответственно) тестируемый препарат и препарат сравнения не оказали токсического влияния и местно-раздражающего действия, не было обнаружено признаков, свидетельствующих о наличии иммунотоксических реакций. По результатам оценки фармакологической безопасности исследуемых препаратов установлено отсутствие нефротоксического, гепатотоксического, кардиотоксического действий и влияния на дыхательную систему экспериментальных животных. Показано отсутствие влияния исследуемых препаратов на репродуктивную систему самцов и самок кроликов. По данным проведенного исследования установлена NOAEL – 14,3 ВТД.

2. Сравнительная оценка токсикокинетических параметров тестируемого препарата и препарата сравнения после однократного и многократного перорального введения в дозах 1 и 3 капс. (табл.)/животное (примерно 4,8 и 14,3 ВТД соответственно) продемонстрировала сопоставимость их токсикокинетических профилей.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у тестируемого препарата благоприятного профиля безопасности. Все оцениваемые в ходе исследований параметры препарата эзомепразол (АО «Валента Фарм», Россия) были сопоставимы с таковыми препарата Нексиум®

(«АстраЗенека АБ», Швеция). Учитывая положительный опыт применения препарата Нексиум® в клинической практике, данные, полученные

относительно нового воспроизведенного препарата эзомепразола, позволяют прогнозировать его аналогичную безопасность.

## Литература / References

1. Белоусов СС, Муратов СВ, Ахмад АМ. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс*. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии; 2005.  
Belousov SS, Muratov SV, Ahmad AM. *Gastroesophageal reflux disease and duodenogastric reflux*. Nizhny Novgorod; 2005 (In Russ.). EDN: [QLJTPJ](#)
2. Скороходова М. Одинаковые и разные. *Российские аптеки*. 2017;(11):20–5.  
Skorokhodova M. Same and different. *Rossijskie apteki*. 2017;(11):20–5 (In Russ.).
3. Ткач СМ, Дорофеев АЭ. Эволюция лечения кислотозависимой патологии. *Гастроэнтерология*. 2015;4(58):94–100.  
Tkach SM, Dorofiev AE. The evolution of the treatment of acid-related diseases. *Gastroenterology*. 2015;4(58):94–100 (In Russ.). EDN: [VSNXYZ](#)
4. Звягин АА, Щербakov ПЛ, Почивалов АВ, Кашников ВВ. Эзомепразол (нексиум) в лечении функциональной диспепсии у детей по данным суточного рН-мониторирования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2005;4:80–5.  
Zvyagin AA, Tsherbakov PL, Potchivalov AV, Kashnikov VV. Ezomeprazol (nexium) in treatment of functional dispersion among children according to data of daily pH-monitoring. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2005;4:80–5 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2005-0-80-85>
5. Звягин АА, Щербakov ПЛ, Почивалов АВ. Эффективность антисекреторного действия второго поколения ингибиторов протонной помпы при функциональной диспепсии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008;87(6):42–4.  
Zvyagin AA, Tsherbakov PL, Potchivalov AV. Antisecretory efficacy of proton pump inhibitors of the second generation in children with functional dyspepsia. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2008;87(6):42–4 (In Russ.). EDN: [LHPSXP](#)
6. Asghar W, Pittman E, Jamali F. Comparative efficacy of esomeprazole and omeprazole: racemate to single enantiomer switch. *Daru*. 2015;23:50.  
<https://doi.org/10.1186/s40199-015-0133-6>
7. Сереброва СЮ, Стародубцев АК, Писарев ВВ, Кондратенко СН, Василенко ГФ, Добровольский ОВ. Фармакокинетика, продолжительность антисекреторного эффекта омепразола и эзомепразола, вероятные причины их изменения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;4:86–92.  
Serebrova SYu, Starodubtsev AK, Pisarev VV, Kondratenko SN, Vasilenko GF, Doborovol'sky OV. Omeprazol and ezomeprazol pharmacokinetics, duration of antisecretory effect, and reasons for their probable changes in duodenal ulcer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;4:86–92 (In Russ.). EDN: [MVAHNL](#)
8. Курилович СА, Чекалина ЕА, Белковец АВ, Щербакoва ЛВ. Дозозависимая антисекреторная активность эзомепразола: результаты длительного мониторинга внутрижелудочно рН. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;3:33–40.  
Kurilovich SA, Chekalina YA, Belkovets AV, Scherbakova LV. Dose-dependent esomeprazole antisecretory effect: results of long-term intragastric pH monitoring. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):33–40 (In Russ.). EDN: [YIYGNT](#)
9. Кучерявый ЮА. Опыт использования эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005;(6):35–41.  
Kucheriavyi YuA. Experience with using esomeprazole in combination therapy of chronic pancreatitis exacerbations. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2005;(6):35–41 (In Russ.).
10. Goirand F, Le Ray I, Bardou M. Pharmacokinetic evaluation of esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(9):1301–11.  
<https://doi.org/10.1517/17425255.2014.939627>
11. Сереброва СЮ, Стародубцев АК, Белякова ГА, Добровольский ОВ, Дамбаева АД. Фармакоэкономическая оценка применения Нексиума при кислотозависимых заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Интернист*. 29.03.2011.  
Serebrova SYu, Starodubtsev AK, Belyakova GA, Dobrovolsky OV, Dambaeva AD. Pharmacoeconomic evaluation of the use of Nexium in acid-related diseases of the esophagus, stomach and duodenum. *Internist*. 29.11.2011 (In Russ.).  
<https://internist.ru/publications/detail/farmakoeconomicheskaya-ocenka-primeneniya-nexiuma-pri-kislotozavisimyh-zabolevaniyah-pisheвода,-zheludka-i-dvenadcatiperstnoy-kishki/>
12. Евсютина ЮВ. Эффективность омепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):44–9.  
Evsyutina YuV. Efficacy of esomeprazole at treatment of patients with a gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):44–9 (In Russ.). EDN: [ZIPAXN](#)

13. Евсютина ЮВ, Трухманов АС. Ведение пациентов с рефрактерной ГЭРБ. *PMЖ*. 2015;23(28):1684–8. Evsytina YuV, Trukhmanov AS. Refractory GERD management. *RMJ*. 2015;23(28):1684–8. (In Russ.). EDN: [VLCICZ](#)
14. Russell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique*. London: Methuen and Co; 1959. 238 p.
15. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):306–14. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.01.007>
16. Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, Röhss K. Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(9–10):665–70. <https://doi.org/10.1007/s002280000206>
17. Sarker UK, Misbahuddin M, Ripon MSH, Islam MR. Randomized, open-label, two-way crossover study to compare the bioequivalence of two formulations of esomeprazole in healthy male volunteers. *KYAMC Journal*. 2017;4(1):326–30. <https://doi.org/10.3329/kyamcj.v4i1.32254>
18. Cook EK, Satake N, Sykes BW, Bennett EL, Mills PC. Pharmacokinetics of esomeprazole following intravenous and oral administration in healthy dogs. *Vet Med (Auckl)*. 2016;7:123–31. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S112643>
19. Макарова МН, Рыбакова АВ, Гушин ЯА, Шедько ВВ, Мужикян АА, Макаров ВГ. Анатомо-физиологическая характеристика пищеварительного тракта у человека и лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2016;(1):82–104. Makarova MN, Rybakova AV, Guschin YaA, Shedko VV, Muzhikyan AA, Makarov VG. Anatomical and physiological characteristics of the digestive tract in humans and laboratory animals. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2016;(1):82–104 (In Russ.). EDN: [VPPVST](#)
20. Лактионов КС, Айвазова ДС. Прецекальное симбионтное пищеварение у кроликов. *Образование и наука в России и за рубежом*. 2019;(14):155–65. Laktionov KS, Ajvazova DS. Fecal symbiotic digestion in rabbits. *Education and Science in Russia and Abroad*. 2019;(14):155–65 (In Russ.). EDN: [CYCGFX](#)
21. Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(10):1563–9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01087.x>
22. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K, Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinetics*. 2001;40(6):411–26. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140060-00003>
23. Liu ZZ, Ren Q, Zhou YN, Yang HM. Bioequivalence of two esomeprazole magnesium enteric-coated formulations in healthy Chinese subjects. *World J Clin Cases*. 2020;8(22):5518–28. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i22.5518>
24. Hwang JH, Jeong JW, Song GH, Koo TS, Seo KW. Pharmacokinetics and acid suppressant efficacy of esomeprazole after intravenous, oral, and subcutaneous administration to healthy beagle dogs. *J Vet Intern Med*. 2017;31(3):743–50. <https://doi.org/10.1111/jvim.14713>
25. Kim TH, Thapa SK, Lee DY, Chung SE, Lim JY, Jeong HM, et al. Pharmacokinetics and anti-gastric ulceration activity of oral administration of aceclofenac and esomeprazole in rats. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):152–67. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030152>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *В.М. Косман* – проведение анализа токсикокинетических параметров, написание текста рукописи; *М.В. Карлина* – обсуждение результатов оценки токсикокинетики; *Е.В. Мазукина* – координация планирования и выполнения исследовательской работы, сбор, анализ и интерпретация данных, обсуждение результатов оценки токсических свойств и местно-раздражающего действия; *А.А. Глобенко* – критический анализ дизайна исследования; *Е.А. Джайн* – согласование итоговой версии рукописи для публикации; *М.Н. Макарова* – критический пересмотр содержания рукописи, *В.Г. Макаров* – критический пересмотр содержания и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Vera M. Kosman* analysed toxicokinetic parameters and drafted the manuscript. *Marina V. Karlina* discussed the results of the toxicokinetic study. *Elizaveta V. Mazukina* coordinated research planning and activities; collected, analysed, and interpreted the data; discussed the results of toxicity and local tolerance tests. *Alexander A. Globenko* critically analysed the study design. *Ekaterina A. Jain* approved the final version of the manuscript for publication. *Marina N. Makarova* critically revised the manuscript. *Valery G. Makarov* critically revised the manuscript and approved the final version for publication.

**Соответствие принципам этики.** Все исследования были выполнены в соответствии с рекомендациями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Проведение исследований было одобрено на заседании биоэтической комиссии (БЭК) АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», протокол заседания БЭК от 16.01.2019 № 4.4/19.

**Благодарности.** Работа выполнена без государственного бюджетного финансирования при финансовой поддержке АО «Валента Фарм», Россия.

**Конфликт интересов.** Существует потенциальный конфликт интересов в силу финансирования данной научной работы компанией АО «Валента Фарм». Однако при написании статьи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных.

**Ethics approval.** All the experiments were performed according to the recommendations of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The study was approved by the Bioethics Committee of the research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY" (Approval No. 4.4/19 of 16.01.2019).

**Acknowledgements.** The study received no government budget funding; the work was supported by Valenta Pharm JSC, Russia.

**Conflict of interest.** There is a potential conflict of interest due to the financial support of this study by Valenta Pharm JSC, Russia. However, when writing the article, the authors were guided by considerations of the scientific value of the material obtained; the authors declare their impartiality in its assessment.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Косман Вера Михайловна**, канд. фарм. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>  
[kosman.vm@doclinika.ru](mailto:kosman.vm@doclinika.ru)

**Карлина Марина Валерьевна**, канд. биол. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>  
[karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru)

**Мазукина Елизавета Владимировна**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>  
[mazukina.ev@doclinika.ru](mailto:mazukina.ev@doclinika.ru)

**Глобенко Александр Александрович**, канд. мед. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>  
[aleksandr.globenko@valentapharm.com](mailto:aleksandr.globenko@valentapharm.com)

**Джайн Екатерина Александровна**, канд. фарм. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-8598>  
[ekaterina.korsakova@valentapharm.com](mailto:ekaterina.korsakova@valentapharm.com)

**Мakarova Марина Николаевна**, д-р мед. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
[makarova.mn@doclinika.ru](mailto:makarova.mn@doclinika.ru)

**Макаров Валерий Геннадьевич**, д-р мед. наук, профессор  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>  
[makarov.vg@doclinika.ru](mailto:makarov.vg@doclinika.ru)

**Vera M. Kosman**, Cand. Sci. (Pharm.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>  
[kosman.vm@doclinika.ru](mailto:kosman.vm@doclinika.ru)

**Marina V. Karlina**, Cand. Sci. (Biol.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>  
[karlina.mv@doclinika.ru](mailto:karlina.mv@doclinika.ru)

**Elizaveta V. Mazukina**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-921X>  
[mazukina.ev@doclinika.ru](mailto:mazukina.ev@doclinika.ru)

**Alexander A. Globenko**, Cand. Sci. (Med.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-2663>  
[aleksandr.globenko@valentapharm.com](mailto:aleksandr.globenko@valentapharm.com)

**Ekaterina A. Jain**, Cand. Sci. (Pharm.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-8598>  
[ekaterina.korsakova@valentapharm.com](mailto:ekaterina.korsakova@valentapharm.com)

**Marina N. Makarova**, Dr. Sci. (Med.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>  
[makarova.mn@doclinika.ru](mailto:makarova.mn@doclinika.ru)

**Valery G. Makarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>  
[makarov.vg@doclinika.ru](mailto:makarov.vg@doclinika.ru)

*Поступила 24.10.2022*

*После доработки 03.03.2023*

*Принята к публикации 10.03.2023*

*Online first 17.05.2023*

*Received 24 October 2022*

*Revised 3 March 2023*

*Accepted 10 March 2023*

*Online first 17 May 2023*