

Изучение фармакокинетики и безопасности лекарственного препарата Диоксидин®, раствор для местного и наружного применения, 0,25 мг/мл, при различных путях введения

В. А. СТЕПАНОВ¹, С. В. ПОНАСЕНКОВА¹, Е. С. СИМОНОВА¹, А. Г. НИКИФОРОВА², П. Д. СОБОЛЕВ², А. А. ГЛОБЕНКО³, А. В. КАПАШИН³, *М. А. ПАСЬКО³

¹ ООО «Экс севен клиникал ресеч», Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Россия

³ АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Study of the Pharmacokinetics and Safety of Dioxidine®, Solution for Topical and External Use, 0.25 mg/ml, in Various Routes of Administration

VADIM A. STEPANOV¹, SVETLANA V. PONASENKOVA¹, EVGENIA S. SIMONOVA¹, AIYYNA G. NIKIFOROVA², PAVEL D. SOBOLEV², ALEXANDER A. GLOBENKO³, ALEKSEY V. KAPASHIN³, *MAKSIM A. PASKO³

¹ X7 Clinical Research LLC., St. Petersburg, Russia

² Exacte Labs LLC., Moscow, Russia

³ JSC Valenta Pharm, Moscow, Russia

Резюме

Местное применение антибактериальных препаратов в составе комплексной терапии гнойно-воспалительных инфекций кожи и ротоглотки позволяет устранять не только симптомы, но и воздействовать на причину заболевания. Диоксидин® представляет собой антибактериальный препарат широкого спектра действия, активный в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Цель исследования — изучение биодоступности, фармакокинетических параметров и профиля безопасности лекарственного препарата Диоксидин®, раствор для местного и наружного применения, 0,25 мг/мл, при накожном и местном нанесении. В качестве препарата сравнения выступала другая лекарственная форма препарата — Диоксидин® в виде раствора для инфузий и наружного применения, 5 мг/мл. Исследование состояло из 4 периодов, отражающих различные пути введения лекарственных препаратов: полоскание ротоглотки (путь А), однократное орошение ротоглотки при помощи насадки-распылителя (путь В), орошение кожных покровов спины (путь С) и внутривенное введение (путь D — для препарата сравнения). Результаты проведенного исследования позволили определить абсолютную нормированную на дозу биодоступность исследуемого препарата при указанных путях введения, а также оценить профиль его безопасности.

Ключевые слова: Диоксидин®; гидроксиметилхиноксалиндиоксид; фармакокинетика; биодоступность; безопасность; острый тонзиллофарингит; пиодермия

Для цитирования: Степанов В. А., Понасенкова С. В., Симонова Е. С., Никифорова А. Г., Соболев П. Д., Глобенко А. А., Капашин А. В., Пасько М. А. Изучение фармакокинетики и безопасности лекарственного препарата Диоксидин® раствор для местного и наружного применения, 0,25 мг/мл, при различных путях введения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (11–12): 30–37. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-30-37>.

Abstract

Topical use of antibacterial drugs as part of complex therapy for purulent-inflammatory infections of the skin and oropharynx can not only eliminate the symptoms but also influence the cause of the disease. Dioxidine® is a broad-spectrum antibacterial drug, active against both gram-positive and gram-negative bacteria. The aim of this study was to investigate the bioavailability, pharmacokinetic parameters, and safety profile of Dioxidine®, solution for topical and external use, 0.25 mg/ml, in cutaneous and topical application. Another dosage form of Dioxidine® — a solution for infusion and external use, 5 mg/ml — was used as a comparison drug. The study consisted of 4 stages reflecting different routes of drug administration: rinsing the oropharynx (path A), a single irrigation of the oropharynx using a spray nozzle (path B), back skin irrigation (path C), and intravenous administration (path D — for the reference drug). The results of the study made

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции:

E-mail: maksim.pasko@valentapharm.com

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to:

E-mail: maksim.pasko@valentapharm.com

it possible to determine the absolute dose-normalized bioavailability of the study drug in the indicated routes of administration, as well as to evaluate its safety profile.

Keywords: *Dioxidine®; hydroxymethylquinoxalindioxide; pharmacokinetics; bioavailability; safety; acute tonsillopharyngitis; pyoderma*

For citation: Stepanov V. A., Ponasenkov S. V., Simonova E. S., Nikiforova A. G., Sobolev P. D., Globenko A. A., Kapashin A. V., Pasko M. A. Study of the pharmacokinetics and safety of Dioxidine®, solution for topical and external use, 0.25 mg/ml, in various routes of administration. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (11–12): 30–37. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-30-37>.

Введение

Ежегодно в США регистрируют около 12 млн обращений к врачу по поводу острого фарингита [1]. Боль в горле, как основной симптом заболеваний взрослых и детей, является причиной обращения за амбулаторной помощью в 2 и 5% случаев, соответственно [2]. Причиной развития острого тонзиллофарингита (ОТФ), объединяющего в одну нозологию воспаление нёбных миндалин и глотки, в подавляющем большинстве случаев являются вирусы и бактерии. Среди бактериальных агентов, вызывающих ОТФ, чаще всего выявляют β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* и другие патогены [3]. Инфицирование бактериями может происходить как первично, так и вторично, после присоединении бактериальной микрофлоры на фоне вирусного заболевания [4]. Несмотря на то, что вызванный БГСА тонзиллофарингит может протекать в лёгкой форме, последствия длительного нахождения патогена в организме могут представлять серьёзную опасность для здоровья. Установлено, что БГСА в ряде случаев приводит к развитию острой ревматической лихорадки, гломерулонефрита, артритов, ревматической болезни сердца и других тяжёлых состояний [5–6].

Пиодермии объединяют группу гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подкожной клетчатки. По глубине поражения выделяют поверхностную и глубокую пиодермию. Одним из характерных признаков поверхностной пиодермии является появление на коже везикулярно-пустулёзных высыпаний. В случае развития глубокой пиодермии воспаление распространяется до глубоких слоёв дермы, а также может переходить на подкожно-жировую клетчатку. Симптомы пиодермии могут различаться в зависимости от локализации, глубины и площади поражения тканей. Основными возбудителями пиодермий являются стафилококки и стрептококки, наиболее часто — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* и БГСА. Пиодермии относятся к наиболее распространённым заболеваниям кожи, на долю которых приходится до 30–40% от всей дерматологической па-

тологии [7–10]. Для местного лечения поверхностных форм пиодермии чаще всего используются антисептики для наружного применения и анилиновые красители [9, 10]. В случае гнойного отделяемого для санации очагов поражения назначают антибактериальные препараты для наружного применения. Системную антибактериальную терапию проводят лишь в случае выявления распространённых, глубоких, хронических или рецидивирующих пиодермий, при отсутствии эффекта от местной терапии, выявлении симптомов интоксикации (лихорадка, недомогание), при глубокой локализованной пиодермии на лице, а также в случае развития осложнений (лимфаденит, лимфангит) [11].

Лекарственный препарат Диоксидин® представляет собой антибактериальный препарат, действующим веществом которого является гидроксиметилхиноксалиндиоксид. Длительный опыт применения, клиническая эффективность и хороший профиль безопасности при местном нанесении позволяют использовать его для лечения инфекций кожи и ЛОР-органов [12–20]. АО «Валента Фарм» разработало новую лекарственную форму препарата Диоксидин® — раствор для местного и наружного применения, 0,25 мг/мл, предназначенную для лечения острого тонзиллофарингита и поверхностной пиодермии. В статье представлены результаты клинического исследования, в котором оценивались безопасность, фармакокинетические параметры и биодоступность новой лекарственной формы препарата Диоксидин® при различных путях введения в сравнении с ранее зарегистрированной лекарственной формой в виде раствора для инфузий и наружного применения, 5 мг/мл.

Материал и методы

Клиническое исследование было проведено в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей Клинической Практике (ICH E6 GCP), а также в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). До начала исследования было получено разрешение Минздрава России на проведение клинического исследования № 322 от 04 мая 2022 г. и одобрение Совета по этике при Минздраве России (выписки из протокола заседания № 295 от 07 декабря 2021 г. и № 311 от 14 июня 2022 г.). До проведения каких-либо процедур добровольцы подписывали форму

информированного согласия и имели право отказаться от участия в исследовании в любой момент.

По своему дизайну данное исследование являлось открытым рандомизированным перекрёстным сравнительным исследованием, целью которого являлось изучение безопасности, фармакокинетики и абсолютной биодоступности лекарственного препарата Диоксидин®, раствор для местного и наружного применения, 0,25 мг/мл, при различных путях введения у здоровых добровольцев (идентификатор на портале ClinicalTrials.gov: NCT05505097). В качестве препарата сравнения выступала ранее зарегистрированная лекарственная форма препарата — Диоксидин®, раствор для инфузий и наружного применения, 5 мг/мл.

В исследование включали здоровых (по данным стандартных клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования) добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет с индексом массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30 кг/м² при массе тела мужчин ≥ 55 кг, а женщин ≥ 45 кг. Добровольцы соответствовали следующим критериям включения: уровень систолического артериального давления в пределах от 100 до 130 мм рт. ст., а диастолического давления — от 60 до 90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 90 уд. в минуту; для женщин детородного возраста обязательным являлся отрицательный тест на беременность; согласие добровольцев воздерживаться от половых контактов или использовать двойной барьерный метод контрацепции в течение всего исследования, а также в течение 3 нед. после его завершения; способность соблюдать режим дня и режим питания, установленный протоколом исследования, а также возможность посещать все запланированные визиты.

Основными критериями невключения являлись: отягощённый аллергологический анамнез; лекарственная непереносимость действующего и/или вспомогательных веществ; невозможность успешно выполнить пробу полоскания ротоглотки; наличие хронических заболеваний; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии); острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед. до скрининга; приём лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или функцию печени менее чем за 2 мес. до скрининга; регулярный приём лекарственных препаратов в течение 2 нед. до скрининга или разовый приём лекарственных препаратов за 7 дней до скрининга; донорская сдача крови (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 3 мес. до проведения скрининга; для женщин — приём оральных контрацептивов не менее чем за 2 мес. до скрининга, беременность или грудное вскармливание; невозможность воздерживаться от половых контактов или использовать двойной барьерный метод контрацепции на протяжении исследования и в течение 3 нед. после его окончания; участие в другом клиническом исследовании менее чем за 3 мес. перед скринингом или параллельно с настоящим исследованием; приём более чем 10 ед. алкоголя (1 ед. алкоголя эквивалентна 330 мл пива, 150 мл вина или 40 мл крепких алкогольных напитков) в неделю в течение месяца до включения в исследование или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; курение более 10 сигарет в день в настоящее время, либо за 6 мес. до проведения скрининга; положительный анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С; положительный анализ мочи на содержание наркотических веществ и сильнодействующих лекарственных средств; положительный тест на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе; положительный тест на COVID-19; а также прочие условия, которые, по мнению исследователя, препятствуют включению добровольца в исследование.

Всего в исследовании было скринировано 24 здоровых добровольца, из которых 16 человек были рандомизированы в 4 группы ($n=4$) в зависимости от последовательности путей введения препаратов. Исследование состояло из 4 периодов,

отражающих различные пути введения лекарственных препаратов. Путь А предполагал однократное полоскание ротоглотки исследуемым препаратом в объёме 15,0 мл (3,5 мг) в течение не менее 30 с; путь В — однократное орошение ротоглотки путём 4-кратного распыления препарата (0,84 мг) с помощью насадки-распылителя; путь С — орошение кожных покровов спины путём 4-кратного распыления препарата (0,84 мг) с расстояния 10 см на 1% площади тела с помощью насадки-распылителя и экспозиции раствора в течение 30 мин; путь D — однократное внутривенное введение препарата сравнения в объёме 1 мл (5 мг). При путях введения А, В и С применяли лекарственный препарат Диоксидин®, раствор для местного и наружного применения, 0,25 мг/мл, а для пути введения D — Диоксидин®, раствор для инфузий и наружного применения, 5 мг/мл. Таким образом, каждой из 4 групп добровольцев соответствовала своя последовательность применения препаратов — ABCD, BCDA, CDAB или DABC. В группу добровольцев из последовательности ABCD было включено 2 мужчины и 2 женщины (средний возраст 35,3±7,1 лет), в группу BCDA — 3 мужчины и 1 женщина (средний возраст 26,5±4,7 лет), в группу CDAB — 2 мужчины и 2 женщины (средний возраст 32,5±7,7 лет), в группу DABC — 2 мужчины и 2 женщины (средний возраст 32,0±11,1 лет).

Общая продолжительность участия в исследовании для добровольца составила не более 43 дней. Период скрининга составлял от 1 до 14 дней. Длительность каждого из периодов исследования составила 24 ч, а отмывочных периодов между ними — 7 дней, визит завершения проводился через 7±1 дней после последнего применения препаратов.

В каждом периоде исследования у добровольцев отбиралось 16 проб крови: до применения исследуемых препаратов (0 мин), через 5 мин; 15 мин; 30 мин; 45 мин; 1,0 ч; 1 ч 30 мин; 2,0 ч; 2 ч 30 мин; 3,0 ч; 4,0 ч; 6,0 ч; 8,0 ч; 10,0 ч; 12,0 ч и 16,0 ч после применения исследуемых препаратов.

Количественное определение гидроксиметилхиноксалиндиоксида (диоксидина) в образцах плазмы крови проводили валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Биоаналитический метод был валидирован по следующим характеристикам: степень извлечения соединений из плазмы, матричный эффект, нижний предел количественного определения (НПКО), калибровочный диапазон, точность, прецизионность, селективность (специфичность), перенос пробы, а также стабильность соединений. При определении НПКО было установлено, что диоксидин может быть определён в плазме человека на уровне 1 нг/мл с достаточной точностью и прецизионностью. Извлечение исследуемого соединения из плазмы крови осуществлялось путём осаждения охлаждённым метанолом. В связи с низкой биодоступностью диоксидина при кожном нанесении, был разработан и валидирован дополнительный метод определения действующего вещества с НПКО 20 пг/мл. Для данного метода определение концентрации диоксидина в плазме крови осуществлялось путём жидкостно-жидкостной экстракции этилацетатом с последующим концентрированием в токе азота.

Рассчитывались следующие фармакокинетические показатели: площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация — время» от начального момента применения препарата до времени отбора последнего образца крови с концентрацией выше НПКО ($AUC_{(0-t)}$), площадь под фармакокинетической кривой «плазменная концентрация — время», экстраполированная до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$); максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (t_{max}), период полувыведения ($t_{1/2}$), время от точки 0 до первой точки с концентрацией выше НПКО (t_{lag}); доля (в %) $AUC_{(0-t)}$ от $AUC_{(0-\infty)}$; константа элиминации (k_{el}); среднее время удержания препарата в крови (MRT); кажущийся объём распределения (V_d).

Оценка абсолютной биодоступности проводилась путём вычисления 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических анализируемых параметров

($AUC_{(0-t)}$ и C_{max}) для путей введения А, В и С относительно пути D.

Безопасность исследуемого препарата оценивали по частоте развития нежелательных явлений (НЯ) и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ), а также на основании изменения данных лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на гормоны коры надпочечников (альдостерон, кортизол), общий анализ мочи, оценка клубочковой фильтрации), электрокардиографии (ЭКГ) и данных мониторинга основных показателей жизнедеятельности.

Популяция для анализа фармакокинетики состояла из всех рандомизированных добровольцев, завершивших как минимум один период исследования. Популяция для анализа безопасности включала всех рандомизированных добровольцев, применивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Расчёт фармакокинетических параметров проводился при помощи программного обеспечения Phoenix™ WinNonlin 8.1. Статистические расчёты были выполнены с помощью специализированного программного обеспечения SAS™ 9.4.

Результаты и обсуждение

Из 16 рандомизированных добровольцев 14 завершили исследование полностью, 2 добровольца преждевременно завершили исследование в связи с положительным тестом на COVID-19. При этом данные всех 16 добровольцев были включены в популяцию для анализа фармакокинетики и безопасности.

Усреднённые фармакокинетические кривые диоксида для изучаемых путей введения представлены на рис. 1 и рис. 2 в линейных и полуполулогарифмических координатах, соответственно.

На основании полученных данных о концентрациях диоксида был проведён расчёт фармакокинетических параметров. При расчёте V_d и био-

доступности использовалась доза исследуемого препарата, равная 3,75 мг для пути А (15 мл × 0,25 мг/мл), 0,84 мг для пути В (4 × 0,21 мг), 5 мг для пути D (1 мл × 5 мг/мл).

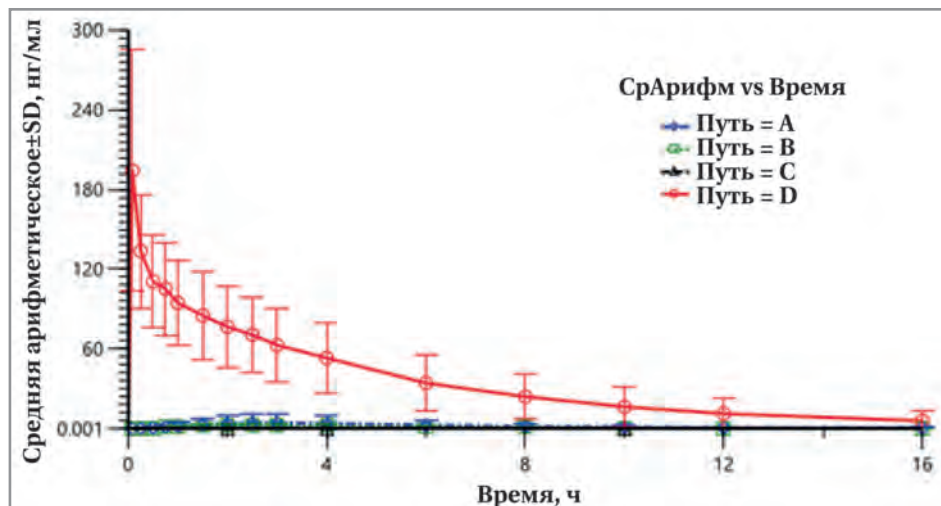


Рис. 1. Усреднённые фармакокинетические кривые диоксида при различных путях введения (в линейных координатах)

Примечание. По оси X представлено время в часах; по оси Y — средняя арифметическая концентрация ± SD (стандартное отклонение) по точкам отбора проб.

Fig. 1. Averaged pharmacokinetic curves of Dioxidine® in various routes of administration (in linear coordinates)

Note. The X-axis represents time in hours, and the Y-axis represents the arithmetic mean concentration ± SD (standard deviation) at sampling points.

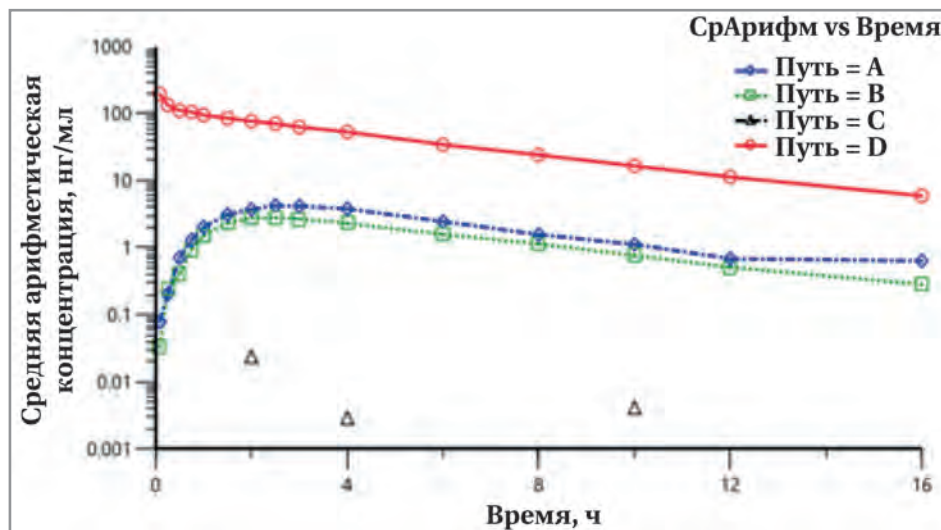


Рис. 2. Усреднённые фармакокинетические кривые диоксида при различных путях введения (в полулогарифмических координатах)

Примечание. По оси X представлено время в часах; по оси Y — средняя арифметическая концентрация по точкам отбора проб (логарифмическая шкала, рассчитана исходя из средних арифметических по временным точкам). Для пути введения С только для трёх добровольцев наблюдались единичные пробы с концентрациями выше НПКО.

Fig. 2. Averaged pharmacokinetic curves of Dioxidine® in various routes of administration (in semi-logarithmic coordinates)

Note. The X axis represents time in hours, the Y axis represents the arithmetic mean concentration at sampling points (logarithmic scale calculated based on the arithmetic mean at time points). For route C, single samples with concentrations above the LLOQ were observed for only three volunteers.

Усреднённые значения фармакокинетических показателей препарата Диоксидин® (среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение) при различных путях введения

Averaged values of pharmacokinetic parameters of Dioxidine® (arithmetic mean ± standard deviation) in various routes of administration

| Показатель | Путь А | Путь В | Путь С** | Путь D |
|-----------------------------------|-------------|---------------|------------------------------------|--------------|
| C_{max} , нг/мл | 4,423±6,632 | 2,998±1,368 | 0,04673±0,08635 0,04863±0,08929 | 194,2±91,04 |
| $AUC_{(0-t)}$, нг×ч/мл | 29,25±43,20 | 19,41±11,47 | 0,3383±0,04701 0,2959±0,5323 | 580,5±293,4 |
| $t_{1/2}$, ч | 3,971±1,395 | 3,643±1,006 | — | 3,414±0,9089 |
| t_{max} , ч* | 2,5 | 2,5 | — | — |
| t_{lag} , ч* | 0,25 | 0,083 (5 мин) | — | — |
| V_d , л | 1864±1710 | 250,8±107,4 | — | 44,86±12,48 |
| MRT, ч | 7,137±2,242 | 6,411±1,557 | — | 4,808±1,327 |
| $AUC_{(0-t)} A/AUC_{(0-t)} D$, % | 7,993±12,08 | — | — | — |
| $C_{max} A/C_{max} D$, % | 4,004±7,439 | — | — | — |
| $AUC_{(0-t)} B/AUC_{(0-t)} D$, % | — | 19,60±4,995 | — | — |
| $C_{max} B/C_{max} D$, % | — | 9,818±3,892 | — | — |
| $AUC_{(0-t)} C/AUC_{(0-t)} D$, % | — | — | 0,4113±0,1651 0,3957±0,8228 | — |
| $C_{max} C/C_{max} D$, % | — | — | 0,1835±0,3667 0,1835±0,3667 | — |

Примечание. * — данные представлены в виде медианы; ** — для пути С представлены рассчитанные значения при помощи методов приравнивания значений и нормирования концентраций.

Note. * — data presented as median; ** — methods of equating values and normalizing concentrations were used to present path C values.

Для пути С концентрации действующего вещества выше НПКО определялись только у трёх добровольцев, в связи с чем непосредственная оценка фармакокинетики исследуемого препарата не представлялась возможной. Для определения основных фармакокинетических параметров ($AUC_{(0-t)}$ и C_{max}) были применены 2 статистических метода, позволяющих оценить выборку с частично отсутствующими значениями. Первый метод заключался в приравнивании (вменении) значений концентрации ниже уровня НПКО к НПКО. При использовании данного метода было рассчитано среднее значение C_{max} после однократного применения препарата, которое составило не более 0,04673±0,08635 нг/мл, а также среднее значение $AUC_{(0-t)}$ — не более 0,3383±0,04701 нг×ч/мл. Второй метод предполагал нормирование концентраций после однократного орошения ротоглотки путём 4-кратного распыления (путь В) к C_{max} пути С. Расчёт фармакокинетических параметров при помощи данного метода показал значения 0,04863±0,08929 нг/мл и 0,2959±0,5323 нг×ч/мл для средних значений C_{max} и $AUC_{(0-t)}$, соответственно. Несмотря на то, что для расчёта параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ применялись разные статистические методы, в обоих случаях были получены достаточно близкие результаты.

Сведения о фармакокинетических показателях препарата Диоксидин® при различных путях введения обобщены в таблице.

Как видно из представленных значений, период полувыведения ($t_{1/2}$) был сопоставим для путей введения А, В и D (от 3,414 до 3,971 ч). При этом $t_{1/2}$ был несколько меньше при внутривенном вве-

дении препарата из-за более ранней начальной точки определения, что является следствием отсутствия фазы абсорбции. Время удержания препарата в крови (MRT) составило 7,137 ч для пути А и 6,411 ч для пути В. Различие в значениях (около 40 мин) могло быть обусловлено как вариабельностью определяемого параметра, так и разностью среднего времени, необходимого для абсорбции препарата. Это перекликается со значением t_{lag} (более длинного для пути А — 15 мин в сравнении с путём В — 5 мин). Рассчитанное значение MRT для пути D было на 2,3 ч меньше, чем для пути А и на 1,6 ч меньше, чем для пути В. Таким образом, можно предположить, что выявленная разница во времени удержания препарата по сравнению с внутривенным введением (путь D) соответствует среднему времени его абсорбции для путей введения А и В, соответственно.

Также для путей введения А, В и С был произведён расчёт абсолютной нормированной на дозу биодоступности, которая выражалась в виде отношения $AUC_{(0-t)}$ исследуемого пути введения к $AUC_{(0-t)}$ пути D, а также C_{max} исследуемого пути введения к C_{max} пути D.

Расчёт абсолютной нормированной на дозу биодоступности по параметру AUC проводился по следующей формуле:

$$\frac{\text{Абсолютная биодоступность, нормированная на дозу}}{1} = \frac{AUC_{noninf}/Dose}{AUC_{inf}/Dose},$$

где AUC_{noninf} — значение параметра AUC для неинфузионных путей введения (А, В или С); AUC_{inf} — значение параметра AUC для пути D;

Dose — доза препарата, соответствующая пути его введения.

Для пути А среднее значение абсолютной нормированной на дозу биодоступности, рассчитанное с использованием параметра $AUC_{(0-t)}$, составило $7,993 \pm 12,08\%$. При расчёте данного показателя на основании параметра C_{max} его среднее значение составляло $4,004 \pm 7,439\%$. Для пути В среднее значение абсолютной нормированной на дозу биодоступности исследуемого препарата в сравнении с однократным внутривенным введением препарата сравнения (путь D) составило $19,60 \pm 4,995\%$ и $9,818 \pm 3,892\%$ для отношений $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} соответственно.

Так как для расчёта фармакокинетических параметров $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} для пути С потребовалось применение дополнительных статистических методов, в результате применения которых было получено 2 группы значений, то оценка абсолютной нормированной на дозу биодоступности проводилась отдельно по каждой группе. При использовании метода приравнивания концентраций ниже НПКО к НПКО, средние значения абсолютной нормированной на дозу биодоступности пути С в сравнении с однократным внутривенным введением (путь D) составляли $0,4113 \pm 0,1651\%$ и $0,1835 \pm 0,3667\%$ для отношений $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} соответственно. При применении метода нормирования концентраций средние значения абсолютной нормированной на дозу биодоступности пути С, в сравнении с однократным внутривенным введением (путь D) составили $0,3957 \pm 0,8228\%$ и $0,1835 \pm 0,3667\%$ для отношений $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} соответственно. Также были определены значения относительной нормированной на дозу биодоступности пути А относительно пути В, которые определялись как отношения $AUC_{(0-t)} A / AUC_{(0-t)} B$ и $C_{max} A / C_{max} B$ и составили $10,53 \pm 16,49\%$ и $10,88 \pm 17,88\%$, соответственно.

Следующим этапом был проведён дисперсионный анализ, в результате которого были рассчитаны 90% ДИ для отношения геометрических средних $AUC_{(0-t)} / \text{Доза}$ при различных путях введения в сравнении с путём D. Так, для пути А 90% ДИ для показателя $AUC_{(0-t)} / \text{Доза}$ составил 2,31–6,34%. На основании этого можно заключить, что по нормированной $AUC_{(0-t)}$ абсолютная биодоступность для пути А была в 26 раз ниже по сравнению с путём D. Для пути В 90% ДИ для отношения геометрических средних $AUC_{(0-t)} / \text{Доза}$ составил 16,33–21,54%. Рассчитанные значения позволили сделать вывод о том, что по нормированной $AUC_{(0-t)}$ абсолютная биодоступность для пути В была в 5,3 раза ниже по сравнению с путём D.

Для пути С при использовании метода приравнивания концентраций верхние границы 90% ДИ для отношения геометрических средних

$AUC_{(0-t)} / \text{Доза}$ составили 0,49%. Таким образом, при использовании метода приравнивания концентраций абсолютная биодоступность для пути С была в 204 раза ниже по сравнению с путём D. В то же время при применении метода нормирования концентраций 90% ДИ для отношения геометрических средних $AUC_{(0-t)} / \text{Доза}$ составил 0,33%. В этом случае абсолютная биодоступность по показателю нормированной $AUC_{(0-t)}$ была в 303 раза ниже для пути С по сравнению с путём D.

Рассчитанные в ходе дисперсионного анализа 90% ДИ для отношения геометрических средних $AUC_{(0-t)} / \text{Доза}$ пути А к пути В составил 12,00–34,65%. На основании рассчитанных значений было показано, что абсолютная биодоступность пути А по нормированным значениям $AUC_{(0-t)}$ была в 5 раз меньше по сравнению с путём В.

На протяжении исследования было зарегистрировано 13 НЯ у 11 добровольцев. При этом 11 НЯ, выявленные у 9 добровольцев, были отнесены исследователями в группу возможно связанных с применением препаратов. Среди них 6 НЯ были зарегистрированы при использовании препарата по пути D, по 2 НЯ при путях нанесения В и С, а также 1 НЯ при пути применения А. Все зарегистрированные НЯ были лёгкой степени тяжести и разрешились полным выздоровлением без каких-либо последствий для здоровья добровольцев. В исследовании не было зарегистрировано ни одного СНЯ.

Заключение

Проведённое исследование позволило учесть фармакокинетику лекарственного препарата Диоксидин®, раствор для местного и наружного применения, 0,25 мг/мл, при различных путях нанесения — при полоскании и распылении в области ротоглотки, а также при накожном применении. Впервые для данного препарата была оценена абсолютная нормированная на дозу биодоступность при вышеуказанных путях нанесения. В ходе исследования был подтверждён благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата при различных путях введения. Все зарегистрированные НЯ были лёгкой степени тяжести и разрешились самостоятельно без последствий для здоровья добровольцев.

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

Литература/References

1. Norton L., Myers A. The treatment of streptococcal tonsillitis/ pharyngitis in young children. World Journal of Otorhinolaryngology. Head and Neck Surgery. 2021; 07 (03): 161–165. doi: 10.1016/j.wjorl.2021.05.005.
2. Sadeghirad B., Siemieniuk R.A.C., Brignardello-Petersen R., Papola D., Lytvyun L., Vandvik P.O., Merglen A., Guyatt G.H., Agoritsas T. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2017; 358: j3887. doi: 10.1136/bmj.j3887.
3. Морозова С.В. Аргументированность симптоматической терапии острого тонзиллофарингита. РМЖ. 2013; 29: 1496. [Morozova S.V. Reasonableness of symptomatic therapy of acute tonsillopharyngitis. RMJ. 2013; 29: 1496. (in Russian)]
4. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Местная терапия острого тонзиллофарингита. РМЖ. 2022; 2: 50–54. [Karpischenko S.A., Kolesnikova O.M. Topical therapy of acute tonsillopharyngitis. RMJ. 2022; 2: 50–54. (in Russian)]
5. Захарова И.Н., Бережная И.В., Майкова И.Д. и др. Острый тонзиллофарингит стрептококковой этиологии у детей: важность быстрой диагностики. РМЖ. 2023; 2: 67–71 [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Maykova I.D. et al. Acute tonsillopharyngitis of streptococcal etiology in children: the importance of rapid diagnosis. RMJ. 2023; 2: 67–71. (in Russian)]
6. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит). Клинические рекомендации (одоблено Научно-практическим Советом Минздрава РФ). 2021. [Ostryj tonzillit i faringit (ostryj tonzillofaringit). Klinicheskie rekomendatsii (odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF). 2021. (in Russian)]
7. Масюкова С.А., Гладько В.В., Устинов М.В. и др. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дерматолога. Consilium Medicum. 2004; 6 (3):180–185. [Masyukova S.A., Glad'ko V.V., Ustinov M.V. et al. Bakterial'nye infektsii kozhi i ikh znachenie v klinicheskoy praktike dermatologa. Consilium Medicum. 2004; 6 (3): 180–185. (in Russian)]
8. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7 (3): 255–270. [Belkova Yu.A. Pyoderma in Outpatients. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2005; 7 (3): 255–270. (in Russian)]
9. Олисова О.Ю., Плиева Л.Р. Терапия пиодермий. РМЖ. 2014; 8: 610–612. [Olisova O.Yu., Plieva L.R. Therapy of pyoderma. RMJ. 2014; 8: 610–612. (in Russian)]
10. Плиева Л.Р. К терапии поверхностных пиодермий. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18 (1): 37–39. [Plieva L.R. On therapy of surface pyoderma. Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney. 2015; 18 (1): 37–39. (in Russian)]
11. Пиодермии. Клинические рекомендации (разработаны Общероссийской общественной организацией «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»). 2020. [Piodermii. Klinicheskie rekomendatsii (razrabotany Obshcherossiyskoj obshchestvennoj organizatsii «Rossijskoe Obshchestvo Dermatovenerologov i Kosmetologov»). 2020. (in Russian)]
12. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю. и др. Изучение эффективности и безопасности местной антибактериальной терапии острого гнойного верхнечелюстного синусита. Медицинский Совет. 2015; 15: 12–9. [Kryukov A. I., Kunelskaya N. L., Tsarapkin G. Y. et al. A study of the efficacy and safety of local antibiotic treatment of acute purulent maxillary sinusitis. Meditsinskiy Sovet. 2015; 15: 12–9. (in Russian)]
13. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.В., Золотова А.В., Волкова К.Б. Возможности местного этиотропного лечения больных хроническим тонзиллитом. Медицинский Совет. 2016; 18: 116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>. [Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.V., Zolotova A.V., Volkova K.B. Possibilities of topical etiotropic therapy of chronic tonsillitis patients. Meditsinskiy Sovet. 2016; 18: 116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-116-120>. (in Russian)]
14. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Романенко С.Г., Павлихин О.Г., Муратов Д.Л. Возможности антисептических средств в терапии ларингеальной и тонзиллярной патологии. Медицинский Совет. 2016; 6: 36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Romanenko S.G., Pavlikhin O.G., Muratov D.L. Prospects for antiseptics in the treatment of laryngeal and tonsillar pathology. Meditsinskiy Sovet. 2016; 6: 36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-36-40>. (in Russian)]
15. Овчинников А.Ю., Егиян С.С. Наш опыт этиотропного лечения воспалительных заболеваний наружного и среднего уха. Российская оториноларингология. 2021; 20 (6): 115–124. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-115-124>. [Ovchinnikov A.Yu., Egiyan S.S. Our experience of etiotropic treatment of inflammatory diseases of the external and middle ear. Rossiiskaya Otorinolaringologiya. 2021; 20 (6): 115–124. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-115-124>. (in Russian)]
16. Рябова М.А., Улютов М.Ю. Терапия хронического риносинусита в период обострения. Медицинский совет. 2022; 16 (8): 56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-56-60>. [Ryabova M.A., Ulupov M.Yu. Treatment of chronic rhinosinusitis exacerbations. Meditsinskiy Sovet. 2022; 16 (8): 56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-56-60>. (in Russian)]
17. Рязанцев С.В., Балацкая К.А., Ткачук И.В., Голованов А.Е., Киреев П.В. Топическая антибактериальная терапия перфоративных отитов в пандемию COVID-19. Медицинский совет. 2022; 16 (20): 101–9. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-101-109> [Ryazantsev S.V., Balatskaya K.A., Tkachuk I.V., Golovanov A.E., Kireev P.V. Topical antibiotic therapy for perforated otitis in the COVID-19 pandemic. Meditsinskiy Sovet. 2022; 16 (20): 101–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-101-109>. (in Russian)]
18. Белоусова Т.А., Парамонов А.А., Горячкина М.В. Местная терапия бактериальных и некротически-язвенных поражений кожи и мягких тканей: поиск оптимальных решений. Фарматека. 2014; 10: 62. [Belousova T.A., Paramonov A.A., Goryachkina M.V. Local therapy of bacterial and necrotic ulcerative lesions of the skin and soft tissues: search for optimal solutions. Farmateka. 2014; 10: 62. (in Russian)]
19. Кашиников В.Н., Михайлова Т.Л., Головенко О.В. и др. Тяжелая генерализованная форма гангренозной пиодермии у больной язвенным колитом (клиническое наблюдение). Колопроктология. 2011; 1 (35): 37–40. [Kashnikov V.N., Mikhailova T.L., Golovenko O.V. et al. Severe generalized form of gangrenous pyoderma in a patient with ulcerative colitis (clinical observation). Koloproktologia. 2011; 1 (35): 37–40. (in Russian)]
20. Богданец Л.И., Смирнова Е.С., Васильев И.М. Эффективность диоксидина в лечении трофических язв венозной этиологии. Хирургия Журнал им. Н. И. Пирогова. 2014; 9: 64–67. [Bogdanets L.I., Smirnova E.S., Vasiliev I.M. Effectiveness of Dioxidine in the treatment of trophic ulcers of venous etiology. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2014; 9: 64–67. (In Russian)]

Информация об авторах

Степанов Вадим Алексеевич — старший врач-терапевт ООО «Экс севен клиникал ресеч», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0009-0005-8484-7851

Понасенкова Светлана Валерьевна — заведующий отделением 1 фазы и биоэквивалентности ООО «Экс севен клиникал ресеч», Санкт-Петербург, Россия

Симонова Евгения Сергеевна — врач-терапевт ООО «Экс севен клиникал ресеч», Санкт-Петербург, Россия

Никифорова Айыына Григорьевна — руководитель отдела биоаналитики ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5719-0787

Соболев Павел Дмитриевич — заведующий лабораторией биоаналитики ООО «Экзактэ Лабс», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3634-596X

About the authors

Vadim A. Stepanov — Senior physician at X7 Clinical Research, LLC, Saint-Petersburg, Russia. ORCID ID: 0009-0005-8484-7851

Svetlana V. Ponasenkova — Head of the Phase 1 and Bioequivalence Department at X7 Clinical Research, LLC, Saint-Petersburg, Russia

Eugenia S. Simonova — Physician at X7 Clinical Research, LLC, Saint-Petersburg, Russia

Aiyuna G. Nikiforova — Head of the Bioanalytical Department, Exacte Labs, LLC, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5719-0787

Pavel D. Sobolev — Head of the Bioanalytical Laboratory, Exacte Labs, LLC, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-3634-596X

Глобенко Александр Александрович — Руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663

Капашин Алексей Валерьевич — руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9437-0322

Пасько Максим Андреевич — к. м. н., специалист группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736

Alexander A. Globenko — Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663

Aleksey V. Kapashin — Head of the Group for Development and Analysis of the Clinical Trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-9437-0322

Maksim A. Pasko — Ph. D. in Medicine, Specialist of the Group for Development and Analysis of the Clinical Trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736