

# Изучение безопасности и токсикокинетических параметров лекарственного препарата Эладис® в доклинических исследованиях с многократным введением

А. А. МАТИЧИН<sup>1</sup>, М. В. МИРОШНИКОВ<sup>1</sup>, А. А. МАТИЧИНА<sup>1</sup>, В. М. КОСМАН<sup>1</sup>,  
М. В. КАРЛИНА<sup>1</sup>, Е. М. ПЕТРОВА<sup>1</sup>, А. А. ГЛОБЕНКО<sup>2</sup>, Е. А. ДЖАЙН<sup>2</sup>,  
А. В. КАПАШИН<sup>2</sup>, А. Л. ВЛАДЫКИН<sup>2</sup>, А. С. КОЛОСОВ<sup>2</sup>, \*М. А. ПАСЬКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, Россия

<sup>2</sup> АО «Валента Фарм», Москва, Россия

## Резюме

Кашель является одной из наиболее частых причин первичного обращения за медицинской помощью. Кашель отмечается у 40–50% пациентов с вирусной инфекцией дыхательных путей. Для пациентов с кашлем доступны препараты, блокирующие передачу сигнала на уровне центрального или периферического звеньев рефлекторной дуги, муколитические и отхаркивающие средства. АО «Валента Фарм» разработало инновационный лекарственный препарат Эладис®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг и 40 мг, предназначенный для лечения кашля у пациентов на фоне острой респираторной инфекции. Целью настоящей работы являлось изучение профиля безопасности и токсикокинетики разработанного препарата при многократном введении. В исследовании, проведённом на половозрелых кроликах, препарат вводился перорально в дозе 1, 3 или 6 таблеток/животное на протяжении 28 дней, что соответствовало 13,3, 40 и 80 мг/кг. Клиническая картина интоксикации у кроликов отсутствовала во всех исследованных дозах. Для оценки параметров токсикокинетики производился отбор крови из краевой вены уха после 1-го и 28-го дней введения. Как при однократном, так при многократном 28-дневном введении препарата наблюдалось статистически значимое увеличение показателей  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  на фоне увеличения вводимой дозы. Кумуляции препарата при многократном введении к 28-му дню исследования не наблюдалось. В исследовании на неполовозрелых крысах исследуемый препарат вводился внутривенно в течение 30 дней в дозах 11,8, 118 и 236 мг/кг. Результаты исследования показали отсутствие значимого влияния препарата на прирост массы тела, поведение животных в батарее функциональных тестов, а также оцениваемые физиологические, биохимические и гематологические параметры. Препарат не обладал местнораздражающим и иммунотоксическим действием, не оказывал влияния на сперматогенез.

**Ключевые слова:** кашель; Эладис®; безопасность; токсичность; токсикокинетика

**Для цитирования:** Матичин А. А., Мирошников М. В., Матичина А. А., Косман В. М., Карлина М. В., Петрова Е. М., Глобенко А. А., Джайн Е. А., Капашин А. В., Владыкин А. Л., Колосов А. С., Пасько М. А. Изучение безопасности и токсикокинетических параметров лекарственного препарата Эладис® в доклинических исследованиях с многократным введением. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (11–12): 41–48. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-41-48>. EDN: XFITEE.

## Study of the Safety and Toxicokinetic Parameters of the Drug Eladis® in Preclinical Trials with Repeated Administration

ALEKSANDR A. MATICHIN<sup>1</sup>, MIHAIL V. MIROSHNIKOV<sup>1</sup>, ALENA A. MATICHINA<sup>1</sup>,  
VERA M. KOSMAN<sup>1</sup>, MARINA V. KARLINA<sup>1</sup>, ELIZAVETA M. PETROVA<sup>1</sup>,  
ALEXANDER A. GLOBENKO<sup>2</sup>, EKATERINA A. JAIN<sup>2</sup>, ALEKSEY V. KAPASHIN<sup>2</sup>,  
ALEXANDER L. VLADYKIN<sup>2</sup>, ANDREY S. KOLOSOV<sup>2</sup>, \*MAKSIM A. PASKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> RMC «HOME OF PHARMACY», Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Russia

<sup>2</sup> A Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia

## Abstract

Cough is one of the most common reasons for initial visits to healthcare providers, affecting 40–50% of patients with viral respiratory tract infections. Treatment options for cough include medications that block signal transmission at the central or peripheral level of the reflex arc, as well as mucolytic and expectorant agents. Valenta Pharm JSC has developed an innovative drug, Eladis® (film-coated tablets, 20 mg and 40 mg), intended for the treatment of cough in patients with acute res-

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com



EDN: XFITEE

\*Correspondence to:  
E-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com



piratory infections. The aim of the present study was to assess the safety profile and toxicokinetic parameters of the drug after repeated administrations. In the study conducted on mature rabbits, the drug was administered orally at doses of 1, 3, or 6 tablets/animal over 28 days, corresponding to 13.3, 40, and 80 mg/kg, respectively. No signs of intoxication were observed in any of the experimental groups. To evaluate toxicokinetic parameters, blood samples were collected from the marginal ear vein after the 1st and 28<sup>th</sup> days of administration. Both single and multiple (28-day) administrations of the drug showed a statistically significant increase in  $C_{max}$  and  $AUC_{0-24}$  with increasing doses. No drug accumulation was observed following repeated administration on day 28. In a separate study on juvenile rats, Eladis<sup>®</sup> was administered intragastrically for 30 days at doses of 11.8, 118, and 236 mg/kg. The results indicated no significant effects of the drug on body weight gain, animal behavior in a battery of functional tests, as well as the estimated physiological, biochemical, and hematological parameters. The drug demonstrated no local irritant or immunotoxic effects and had no impact on spermatogenesis.

**Keywords:** cough; Eladis<sup>®</sup>; safety; toxicity; toxicokinetics

**For citation:** Matichin A. A., Miroshnikov M. V., Matichina A. A., Kosman V. M., Karlina M. V., Petrova E. M., Globenko A. A., Jain E. A., Kapashin A. V., Vladykin A. L., Kolosov A. S., Pasko M. A. Study of the safety and toxicokinetic parameters of the drug Eladis<sup>®</sup> in preclinical trials with repeated administration. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (11–12): 41–48. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-41-48>. EDN: XFITEE. (in Russian)

## Введение

По данным ВОЗ острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущее место (90–95% случаев) в структуре инфекционных заболеваний. В России количество пациентов с ОРИ ежегодно составляет более 30 миллионов человек, а суммарный ущерб, связанный с лечением данных заболеваний, оценивается в 40 миллиардов рублей. В среднем на протяжении календарного года взрослый человек переносит от 2 до 4 эпизодов респираторной инфекции, тогда как у детей частота простудных заболеваний достигает 9 раз в год. Среди возбудителей острых респираторных инфекций наиболее часто выявляют риновирусы (25–40% от общего числа ОРВИ), коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа, а также представители атипичной бактериальной флоры — *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*. Реже встречаются респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы и реовирусы [1–4].

Одним из наиболее частых симптомов при ОРИ является кашель, который развивается в течение первых дней заболевания. Раздражение кашлевых рецепторов при воздействии на них механических, химических или воспалительных факторов выступает в качестве начального звена для развития кашлевого рефлекса. При ОРИ кашель возникает за счёт стимуляции рецепторов ротоглотки, гортани и трахеобронхиального дерева, иннервация которых осуществляется волокнами блуждающего нерва. Концевые афферентные волокна блуждающего нерва возбуждаются при воздействии на них провоспалительных медиаторов, в том числе, в результате активации ионных каналов TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid subtype 1) и TRPA1 (Transient receptor potential ankyrin 1). Другим возможным механизмом развития кашля при ОРИ является раздражение механо- и хеморецепторов респираторного тракта на фоне образования избыточного количества мокроты, которая является продуктом экссудативного воспаления. При этом даже при эффективной эвакуации мокроты из нижних дыхатель-

ных путей на фоне терапии муколитиками, может продолжаться стимуляция позывов к кашлю при участии механизмов ларингеальной гиперреактивности. По афферентным путям импульсы, формирующие позывы к кашлю, поступают в продолговатый мозг, а оттуда передаются дыхательной мускулатуре, замыкая таким образом дугу кашлевого рефлекса [4–7].

Продолжительность кашля при ОРИ в среднем составляет от 7 до 9 дней. При этом нередко кашель приобретает патологический (неадаптивный) характер, не связанный с механическим удалением избытка мокроты. Такой кашель развивается на фоне нарастающего воспалительного процесса и стимулируется выработкой провоспалительных медиаторов разных групп, включая продукты дегрануляции эозинофилов. В этом случае кашель перестаёт выполнять свою защитную функцию и становится патологическим симптомом, который значительно снижает качество жизни пациентов [7, 8].

АО «Валента Фарм» разработало инновационный препарат Эладис<sup>®</sup>, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг и 40 мг, действующим веществом которого является N-[2-(1H-Имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-дельта-лактам (ХС8). Проведённые исследования показали, что механизм действия препарата Эладис<sup>®</sup> реализуется за счёт ингибирования гольджи-резидентной глутаминилциклазы человека, в результате чего происходит снижение активации хемокинов семейства MCP (Monocyte chemoattractant protein). Также в рамках разработки препарата было показано, что при его введении подавляется активация ионных каналов TRPA1 на периферии рефлекторной дуги кашлевого рефлекса. Таким образом, препарат оказывает комплексное противовоспалительное действие, а также снижает чувствительность волокон блуждающего нерва при формировании кашлевого рефлекса, препятствуя формированию кашлевой гиперчувствительности.

В данной статье представлена информация о доклинических токсикологических исследова-

ниях препарата Эладис® при его многократном введении, проведена оценка его токсикокинетики и изучено влияние на половозрелых животных.

## Материал и методы

Представленные исследования были проведены в соответствии с принципами GLP (Good laboratory practice), а также согласно Федеральному закону № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», национальному ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Решению Совета Евразийской Экономической Комиссии № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза». Проведение исследований было одобрено членами биоэтических комиссий (БЭК) исследовательских центров (протоколы заседаний БЭК № 1.19/22 и 3.19/22 от 13.05.2022 г., № 19-22 от 10.11.2022 г.)

**Изучение токсикологического профиля и токсикокинетики при многократном введении препарата половозрелым кроликам.** Изучение токсического действия и токсикокинетики лекарственного препарата Эладис®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг проводили на кроликах породы советская шиншилла. Возраст животных на момент начала эксперимента составил 14–16 нед., масса самцов — 2336–3326 г, самок — 2440–3268 г. В исследование было включено 80 животных, которые были распределены в 4 группы по 20 особей (10 самок и 10 самцов) в каждой: группа 1 являлась контрольной (животные не получали терапии); группа 2 — животным вводили исследуемый препарат в количестве 1 таблетка/животное, что соответствовало дозе 13,3 мг/кг при пересчёте на кролика массой 3 кг (10 терапевтических доз [ТД], из расчёта приёма человеком дозы 80 мг в сутки); группа 3 — животные получали исследуемый препарат в количестве 3 таблетки/животное, что соответствовало дозе 40 мг/кг (~30 ТД); животные из группы 4 получали исследуемый препарат в количестве 6 таблеток/животное, что соответствовало дозе 80 мг/кг (~60 ТД).

Исследуемый препарат вводили перорально без разрушения лекарственной формы на протяжении 28 дней. Ежедневно проводили клинический осмотр (оценивалось поведение животных, состояния кожи, шерстяного покрова, состояние слизистых оболочек, тонус мускулатуры, дыхание, диурез, реакции на раздражители); еженедельно оценивалась динамика массы тела; на 27-й и 55-й дни эксперимента регистрировали данные электрокардиограммы (ЭКГ), измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), дыхательных движений (ЧДД) и артериальное давление (АД). Офтальмологический осмотр выполняли в 1-й день эксперимента (перед введением исследуемого препарата у всех животных), а также на 26-й и 54-й дни исследования. Взятие крови для оценки гематологического анализа (количество эритроцитов, средний объём эритроцитов, ширина распределения эритроцитов по объёму, уровень гемоглобина, гематокрит, лейкоцитарная формула, количество тромбоцитов, тромбоцит, ширина распределения тромбоцитов по объёму), биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЩФ, креатинин, мочевины, общий холестерин, триглицериды, общий билирубин, глюкоза, общий белок, альбумин, глобулин, отношение альбумины/глобулины), кислотно-основного состояния крови (рН, рСО<sub>2</sub>, рО<sub>2</sub>, sO<sub>2</sub>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) и гемостаза (протромбиновое время и АЧТВ) проводилось на 28-й и 56-й дни эксперимента. Сбор образцов мочи для общего (рН, относительная плотность, белок, глюкоза, билирубин, уробилиноген, эритроциты, нитриты) и биохимического (мочевина и креатинин) анализов проводился на 29-й и 57-й дни эксперимента. На 29-й день исследования проводили эвтаназию 10 животных из каждой группы (по 5 самок и самцов), после чего выполняли патоморфологическое исследование внутренних органов. Оставшихся животных наблюдали в периоде восстановления и эвтаназировали на 57-й день от начала введения исследуемого препарата.

Для проведения токсикокинетического исследования в 1-й и 28-й дни введения исследуемого препарата производили отбор образцов крови из краевой вены уха кроликов. Объём отбираемой крови составил 2 мл для каждой временной точки: 0 (до введения), через 0,25 ч, 0,5 ч, 0,75 ч, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч после введения препарата. Определение концентрации N-[2-(1H-Имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-дельта-лактама, действующего вещества препарата Эладис®, в биологических образцах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Методика была валидирована по следующим параметрам: селективность; нижний предел количественного определения (НПКО); калибровочный диапазон; правильность (точность); прецизионность и стабильность аналита. Калибровочный диапазон валидированной методики составил от 50,45 до 1210,8 нг/мл. На основании полученных данных рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: C<sub>max</sub> — максимальная концентрация, T<sub>max</sub> — время достижения максимальной концентрации, T<sub>1/2</sub> — период полувыведения, AUC<sub>0-24</sub> — площадь под кривой «концентрация-время» от начальной точки измерения до 24 ч, MRT — среднее время пребывания исследуемого соединения в организме. Статистический анализ проводили при помощи лицензированного программного обеспечения GraphPad Prism 9, GraphPad Software, США.

**Изучение токсикологического профиля при многократном введении препарата половозрелым крысам.** Исследование проводили на нелинейных белых крысах в возрасте 4 нед. и массой 96–130 г на момент начала эксперимента. Общее количество животных составило 100 голов (50 самцов и 50 самок), которые были распределены в 5 групп по 20 животных (10 самцов и 10 самок в каждой) в зависимости от получаемой терапии: 1-я группа (интактная) — животные не получали исследуемый препарат или плацебо; 2-я группа (контрольная) — животным внутривенно вводили 1% раствор крахмала в объёме 2,36 мл/кг; 3-я группа — животным внутривенно вводили исследуемый препарат в дозе 11,8 мг/кг (1 ТД); 4-я группа — животным внутривенно вводили исследуемый препарат в дозе 118 мг/кг (10 ТД); 5-я группа — животным внутривенно вводили исследуемый препарат в дозе 236 мг/кг (20 ТД). В качестве отправной точки для расчёта экспериментальных доз для животных, принималась терапевтическая доза, которая планируется к использованию в детской популяции пациентов и составляет 2 мг/кг. Для оценки безопасности исследуемый препарат был произведён в лекарственной форме таблетки, покрытые плёночной оболочкой с дозировкой 20 мг, которая предполагается для использования в педиатрической популяции. Перед введением таблетки измельчали до состояния порошка, после чего растворяли в растворе 1% крахмала. Препарат вводился ежедневно на протяжении 30 дней.

Ежедневно проводили клинический осмотр, оценивали общее состояние животных, двигательную активность, тонус скелетных мышц, состояние волосяного, кожного покрова и видимых слизистых оболочек. Массу тела измеряли до введения препарата и далее 1 раз в 3 дня до проведения эвтаназии. Также проводили измерение ректальной температуры, учёт количества потребляемого корма, оценивали данные модифицированной батареи функциональных тестов Ирвина, силу хвата, а также активность животных в тесте «Открытое поле». Эвтаназию проводили на 31-й (основные группы — по 5 самцов и 5 самок из каждой группы) и 45-й (оставленные группы) дни эксперимента. Измерение артериального давления, ЧДД и общий анализ мочи проводили на 4-й и 6-й неделе после начала введения препарата. Исследование гематологического и биохимического анализов крови, показателей гемостаза и ЭКГ выполняли на 5-й и 7-й неделе от начала эксперимента.

Макроскопическое исследование внутренних органов проводили у всех животных, подвергнутых эвтаназии. Гистологическое исследование проводилось у животных интактной

**Токсикокинетические параметры препарата Эладис®**  
**Toxicokinetic parameters of Eladis®**

Доза, таблетки/животное	$C_{\max}$ , нг/мл	$T_{\max}$ , ч	$AUC_{0-24}$ , ч×нг/мл	MRT, ч	$T_{1/2}$ , ч
<b>1-е введение</b>					
1	5597±2095	0,83±0,17	10887±4260	1,78±0,41	0,86±0,25
3	18555±5989	0,85±0,27	40995±9678	2,48±0,92	1,11±0,34
6	32776±15396	0,73±0,25	84345±28188	2,82±0,79	1,38±0,67
<b>28-е введение</b>					
1	6001±1242	0,68±0,17	12722±2485	2,02±0,51	0,92±0,18
3	16132±7859	1,10±1,05	34410±14150	1,99±0,74	0,82±0,30
6	34471±11246	0,85±0,1	84255±26357	2,25±0,25	0,91±0,09

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение.  $C_{\max}$  — максимальная плазменная концентрация;  $t_{\max}$  — время достижения максимальной плазменной концентрации;  $AUC_{0-24}$  — площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приёма лекарственного препарата до 24 ч; MRT — среднее время удержания действующего вещества в плазме крови;  $t_{1/2}$  — период полувыведения вещества из плазмы крови.

**Note.** Data are presented as mean ± standard deviation.  $C_{\max}$  — maximum plasma concentration;  $t_{\max}$  — time to reach maximum plasma concentration;  $AUC_{0-24}$  — area under the plasma concentration–time curve from the moment of drug administration to 24 hours; MRT — mean retention time of the active substance in blood plasma;  $t_{1/2}$  — half-life of the substance in blood plasma.

группы, а также группы, получавшей исследуемый препарат в максимальной дозе 236 мг/кг и подвергнутых эвтаназии на 31-й день эксперимента. Влияние исследуемого препарата на сперматогенез оценивали при гистологическом исследовании семенников на основании расчёта индекса сперматогенеза, подсчёта количества канальцев с 12-й стадией мейоза, количества канальцев со слущенным сперматогенным эпителием, а также среднего количества нормальных сперматогоний в канальце. Для оценки иммунотоксического действия определяли общее и абсолютное количество лейкоцитов в крови, измеряли массу иммунокомпетентных органов (тимус, селезёнка), проводили гистологическое исследование подчелюстного и каудального желудочного лимфоузлов, оценивали уровень глобулинов в периферической крови, а также рассчитывали соотношение глобулины/альбумины.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и программного пакета Statistica 10 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

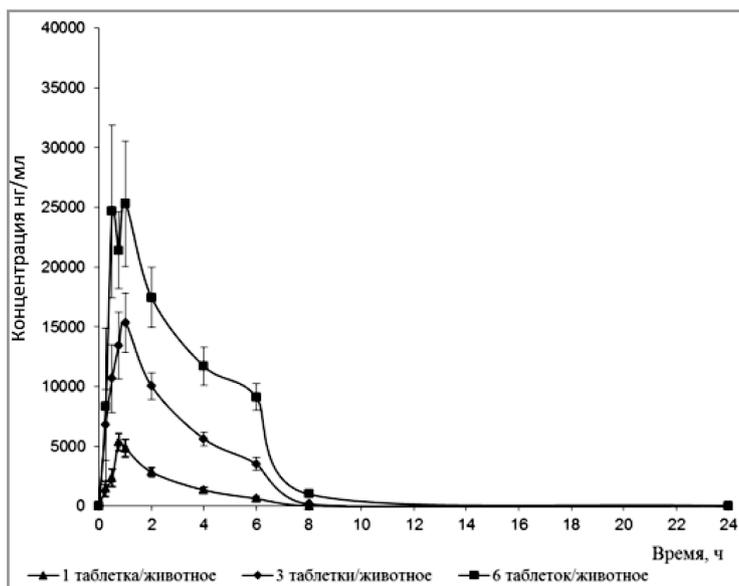
### Изучение токсикологического профиля и токсикокинетики при многократном введении препарата половозрелым кроликам

**Оценка токсикологического профиля.** При пероральном введении препарата на протяжении 28 дней клинические признаки интоксикации отсутствовали во всех группах. Не отмечалось изменений во внешнем виде, поведении и данных клинико-лабораторных анализов. У всех животных наблюдался статистически значимый прирост массы тела с 15-го дня эксперимента по 29-й день. Во время проведения исследования было зарегистрировано 3 случая гибели животных. У кролика, получавшего исследуемый препарат в дозе 1 таблетка/животное (10 ТД) развилась флегмона в области правого бедра, которая привела к септическому процессу и гибели. В группе введения исследуемого препарата в дозе 3 таблетки/животное (30 ТД) летальные исходы зафиксированы у 2

животных. У одного из них непосредственной причиной смерти являлась острая сердечная недостаточность, у другого — дыхательная недостаточность на фоне двусторонней абсцедирующей пневмонии. В группе животных, получавших препарат в максимальной дозе 6 таблеток/животное (60 ТД), гибели не отмечалось. Патоморфологическое исследование внутренних органов не выявило различий между контрольной и экспериментальными группами животных.

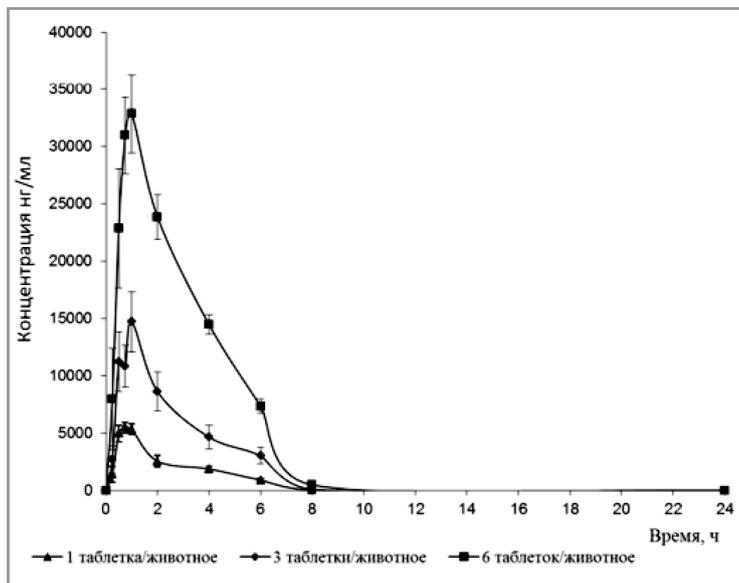
**Оценка токсикокинетики.** После введения исследуемого препарата Эладис® действующее вещество (N-[2-(1H-Имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-дельта-лактam) определялось в плазме крови у большинства животных уже в первой временной точке (15 мин), что свидетельствует о достаточно быстрой абсорбции препарата. Максимальная концентрация достигалась через 0,5–1 ч после введения препарата, а через 24 ч после введения практически во всех пробах концентрация была ниже уровня НПКО (50,45 нг/мл). Токсикокинетические параметры препарата Эладис® представлены в таблице, а кривые зависимости «концентрация–время» после однократного (1-й день) и многократного введения (28-й день) — на рис. 1, 2.

Диапазон средних максимальных концентраций препарата Эладис® при многократном введении исследованного препарата в дозах 1, 3 и 6 таблеток/животное составил 6001–34471 нг/мл. Приведённые уровни концентраций не могут быть отнесены к токсичным, поскольку на фоне введения исследуемого препарата токсических проявлений не наблюдали. При увеличении дозы исследуемого препарата после однократного и многократного введения отмечалось статистически значимое (критерий Тьюки,  $p < 0,05$ ) увеличение показателей  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-24}$ .



**Рис. 1.** Кривая «концентрация–время» после однократного перорального введения исследуемого препарата Эладис® в линейных координатах.

**Fig. 1.** Concentration–time curve after a single oral administration of the study drug Eladis® in linear coordinates.



**Рис. 2.** Кривая «концентрация–время» после многократного перорального введения исследуемого препарата Эладис® в линейных координатах.

**Fig. 2.** Concentration–time curve after repeated oral administration of the study drug Eladis® in linear coordinates.

При сопоставлении токсикокинетических данных, полученных после однократного и многократного введения исследуемого препарата, статистически значимые различия наблюдали только для параметра MRT (критерий Манна–Уитни,  $p < 0,05$ ), а для остальных параметров отсутствовали.

### Изучение токсикологического профиля при многократном введении препарата неполовозрелым крысам

В ходе проведения исследования случаев гибели животных не отмечалось. Ежедневный осмотр не выявил симптомов интоксикации. Анализ измерений температуры, потребления корма и воды у экспериментальных животных также не установил выраженных различий между группами. Все животные показали прирост массы тела без статистически значимых различий в сравнении с интактной группой.

При оценке модифицированной батареи тестов Ирвина и теста «Открытое поле» не было обнаружено выраженных различий в поведенческой активности между интактной, контрольной и опытными группами. Большинство исследуемых параметров соответствовало норме у всех экспериментальных животных. В ряде случаев отмечались статистически значимые различия, не имеющие дозовой зависимости и повторяемости у животных другого пола. Показатель силы хвата экспериментальных животных не различался между исследуемыми группами.

Оценка параметров ЭКГ, ЧДД и АД не выявила выраженных различий между исследуемыми группами.

У животных, эвтаназированных на 45-й день от начала введения исследуемого препарата, статистически значимых различий между всеми оцениваемыми параметрами не прослеживалось. Остальные наблюдаемые изменения в подавляющем большинстве случаев не имели дозовой зависимости и повторяемости у особей противоположного пола.

Патоморфологическое исследование внутренних органов не показало клинически значимых различий между интактной, контрольной и опытными группами. Гистологическая картина пищевода и желудка во всех случаях соответствовала норме, тем самым подтверждая отсутствие местнораздражающего действия у исследуемого препарата.

При патоморфологическом исследовании тимуса и селезенки структура, а также массовые коэффициенты органов соответствовали норме и не различались среди всех исследуемых групп. Гистологическая картина подчелюстного и каудального желудочного лимфоузлов также не выявила каких-либо изменений.

При гистологическом исследовании не отмечалось патологии со стороны сперматогенных клеток семенных канальцев и клеток Лейдига.

## Обсуждение

Доклинические исследования токсичности с многократным введением проводятся с целью оценки влияния исследуемого препарата на различные параметры животных в течение продолжительного времени. Это позволяет выявить потенциальные органы-мишени, охарактеризовать взаимосвязь длительности введения и наблюдаемых реакций, а также оценить механизм токсического действия и обратимость токсических эффектов. Согласно Рекомендации Коллегии Евразийской Экономической Комиссии от 21.05.2020 г. № 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения», данные исследования должны проводиться на 2 видах млекопитающих, один из которых не относится к грызунам. Это повышает вероятность выявления видоспецифической токсичности, которая может проявляться только у некоторых видов животных и не встречаться среди других. Исследование токсикокинетики, как правило, проводится в рамках изучения токсичности при многократном введении и позволяет соотнести фармакокинетические параметры с безопасностью исследуемого препарата, что помогает в интерпретации полученных результатов [9–11].

В Решении Коллегии Евразийской Экономической Комиссии от 26.11.2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов» указана минимальная продолжительность токсикологических исследований при повторном (многократном) введении в зависимости от предполагаемой длительности приёма лекарственного препарата в клинической практике. В рамках доклинической разработки лекарственного препарата Эладис®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг и 40 мг, АО «Валента Фарм» было проведено исследование по изучению токсических свойств и токсикокинетики на половозрелых кроликах, а также исследование токсичности на неполовозрелых крысах. Токсикологическое исследование на неполовозрелых крысах было выполнено в рамках расширения токсикологической программы исследований препарата Эладис® и проводилось с целью оценки возможных рисков со стороны безопасности при приёме препарата в педиатрической популяции пациентов. Основываясь на представленном нормативном документе, минимальная продолжительность токсикологических исследований при многократном введении препарата Эладис® должна составлять не менее 2 недель. В эксперименте на половозре-

лых кроликах период введения препарата составил 28 дней, а в исследовании на неполовозрелых крысах — 30 дней. Таким образом, длительность введения исследуемого препарата в 2 раза превышала минимально необходимые значения.

В исследовании на кроликах клиническая картина интоксикации отсутствовала, при этом не было выявлено специфических органов-мишеней для исследуемого препарата. В процессе проведения исследования отмечалась гибель 3 животных, которая была обусловлена патологией, не связанной с условиями проведения эксперимента. Анализ полученных данных показал отсутствие патогенетической связи между летальным исходом, приёмом препарата и картиной интоксикации. Это также подтверждается тем фактом, что среди кроликов, получивших максимальную дозу (6 таблеток/животное), гибели животных не отмечалось. Проведённое токсикокинетическое исследование продемонстрировало быструю абсорбцию препарата Эладис®, линейность его фармакокинетики, а также отсутствие эффекта кумуляции. Определяемые средние концентрации действующего вещества в плазме крови находились в диапазоне от 6001 до 34471 нг/мл и были отнесены к нетоксическим, так как в ходе эксперимента у животных не было отмечено признаков интоксикации.

В клиническом исследовании I фазы, проведённом на здоровых добровольцах, при приёме 1 таблетки препарата в дозе 40 мг, показатель  $C_{max}$  составил 593,7 нг/мл, а показатель  $AUC_{0-24}$  — 1146,46 ч·нг/мл. При сравнении средних значений концентрации и экспозиции препарата в плазме крови людей (1 таблетка) и кроликов (6 таблеток), можно отметить, что у животных наблюдается 55-кратное превышение по показателю  $C_{max}$  и более чем 70-кратное превышение по показателю  $AUC_{0-24}$ . При этом, вводимые животным дозы не оказали токсического эффекта, что свидетельствует о широком диапазоне безопасных доз препарата Эладис®.

В исследовании на неполовозрелых крысах ежедневный осмотр животных также не выявил признаков интоксикации. Анализ физиологических, гематологических и биохимических показателей не показал выраженных различий между исследуемыми группами. Препарат Эладис® не оказывал иммунотоксического действия и не обладал местнораздражающим действием в области введения (пищевод и желудок).

## Заключение

В ходе проведённого исследования по изучению токсичности при многократном введении лекарственного препарата Эладис®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 20 мг и 40 мг

(АО «Валента Фарм») на половозрелых кроликах и неполовозрелых крысах в дозах, многократно превышающих терапевтические (60 ТД и 20 ТД соответственно), токсического действия препарата не отмечалось. Расчёт токсических доз в исследовании на неполовозрелых крысах, который производился на основании предполагаемой терапевтической дозы у детей, позволил оценить риски приёма препарата в детской популяции пациентов.

Результаты проведённых исследований не выявили специфических органов-мишеней. Исследуемый препарат не оказывал токсического влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную, репродуктивную и иммунную системы, а также на лабораторные показатели крови, используемые для оценки состояния основных гомеостатических функций организма экспериментальных животных. Препарат не обладал местнораздражающим действием на органы желудочно-кишечного тракта. Таким образом, полученные результаты подтвердили благоприятный профиль безопасности разработанного

препарата, что позволило рекомендовать его для дальнейшего изучения в рамках клинических исследований у взрослых и детей.

Сравнение средних концентраций и экспозиции препарата при приёме однократной дозы здоровыми добровольцами и максимальной изучаемой токсической дозы (80 мг/кг) у кроликов показало 55-кратное превышение по показателю  $C_{max}$  и более чем 70-кратное превышение по показателю  $AUC_{0-24}$ . Отсутствие наблюдаемых токсических явлений у животных подтверждает благоприятный профиль безопасности разработанного препарата для применения во взрослой и детской популяции.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента Фарм» и исследовательского центра АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», на базе которого проводились доклинические исследования. Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

## Литература/References

1. Зайцев А. А., Оквитый С. В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. Терапевтический архив. 2014; 86 (12): 85–91. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>. [Zaitsev A. A., Okovityi S. V. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. Therapeutic Archive. 2014; 86 (12): 85–91. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91> (in Russian)]
2. Вёрткин А. Л., Кнорринг Г. Ю. К вопросу терапии и профилактики гриппа, ОРВИ в новой эпидемиологической реальности. Поликлиника. 2023; 5: 24–27. [Vertkin A. L., Knorring G. Ju. On the issue of therapy and prevention of influenza, acute respiratory viral diseases in the new epidemic reality. Poliklinika. 2023; 5: 24–27. (in Russian)]
3. Зайцев А. А. Кашель: проблемы и решения. Практическая пульмонология. 2020; (2): 78–86. [Zaitsev A. A. Cough: Problems and Solutions. Practical Pulmonology. 2020; (2): 78–86. (in Russian)]
4. Лазарева Н. Б. Российские клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (2021): что нового для практикующего врача? Медицинский Совет. 2023; (4): 116–123. doi: <https://doi.org/10.21518/ms2022-033>. [Lazareva N. B. Russian clinical guidelines «Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults» (2021): what's new for a practitioner? Meditsinskiy Sovet = Medical Council. 2023; (4): 116–123. doi: <https://doi.org/10.21518/ms2022-033> (in Russian)]
5. Орлова Н. В. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. Медицинский Совет. 2020; (17): 124–131. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131>. [Orlova N. V. Chronic cough: differential diagnosis and treatment. Meditsinskiy Sovet =

- Medical Council. 2020; (17): 124–131. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131>. (in Russian)]
6. Romanova J., Rydlovskaya A., Mochalov S., Proskurina O., Gorokh Yu., Nebolsin V. The Effect of Anti-Chemokine Oral Drug XC8 on Cough Triggered by The Agonists of TRPA1 But Not TRPV1 Channels in Guinea Pigs. Pulmonary Therapy. 2022; 8 (1): 105–122. doi: [10.1007/s41030-022-00183-y](https://doi.org/10.1007/s41030-022-00183-y).
7. Zanasi A., Fontana G. A., Mutolo D. Cough: pathophysiology, diagnosis and treatment. Springer. 2020. ISBN 978-3-030-48570-2. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-48571-9>.
8. Делягин В. М. Кашель: причины, дифференциальная диагностика, выбор противокашлевого средства. РМЖ. 2012; 20 (24): 1199–1202. [Delyagin V. M. Cough: causes, differential diagnosis, choice of antitussive agent. RMJ. 2012; 20 (24): 1199–1202. (in Russian)]
9. European Medical Agency. Guideline on repeated dose toxicity. 2010. Available on: <https://www.ema.europa.eu/en/repeated-dose-toxicity-scientific-guideline>.
10. Haschek W. M., Rousseaux C. G., Wallig M. A. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. Third Edition. 2013. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00021-2>.
11. Note for guidance on toxicokinetics: a guidance for assessing systemic exposure in toxicology studies (CPMP/ICH/384/95). Available on: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-3-toxicokinetics-guidance-assessing-systemic-exposure-toxicology-studies-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-3-toxicokinetics-guidance-assessing-systemic-exposure-toxicology-studies-step-5_en.pdf)

Поступила / Received 10.12.2024

Принята в печать / Accepted 15.12.2024

## Информация об авторах

*Матичин Александр Алексеевич* — руководитель отдела специфической токсикологии и фармакодинамики АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7478-4942

*Мирошников Михаил Владимирович* — к. м. н., руководитель отдела лабораторной диагностики АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Всеволожский район, г. п. Кузьмоловский, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9828-3242

*Матичина Алена Алексеевна* — научный сотрудник отдела специфической токсикологии и фармакодинамики АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Все-

## About the authors

*Aleksandr A. Matichin* — Head of the Department of Specific Toxicology and Pharmacodynamics, RMC «HOME OF PHARMACY», Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovskiy, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-7478-4942

*Mihail V. Miroshnikov* — Ph. D. in Medicine, Head of Laboratory Diagnostics Department, RMC «HOME OF PHARMACY» Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovskiy, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-9828-3242

*Alena A. Matichina* — Research Officer of the Department of Specific Toxicology and Pharmacodynamics, RMC «HOME OF PHARMACY» Leningrad region, Vsevolozhsk district,

воложский район, г. п. Кузьмолловский, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2996-0748

*Косман Вера Михайловна* — к. фарм. н., руководитель химико-аналитической лаборатории, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Всеволожский район, г. п. Кузьмолловский, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9690-1935

*Карлина Марина Валерьевна* — к. б. н., руководитель отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Всеволожский район, г. п. Кузьмолловский, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6292-8934

*Петрова Елизавета Михайловна* — научный сотрудник химико-аналитической лаборатории, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Всеволожский район, г. п. Кузьмолловский, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1686-7541

*Глобенко Александр Александрович* — руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 8135-0575. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663

*Джайн Екатерина Александровна* — к. фарм. н., руководитель группы доклинических исследований АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 4404-1997. ORCID ID: 0000-0003-0283-8598

*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

*Владыкин Александр Львович* — к. б. н., руководитель управления по науке, медэкспертизе и поддержке бизнеса АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2511-2992

*Колосов Андрей Сергеевич* — менеджер группы доклинических исследований АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0938-5045

*Пасько Максим Андреевич* — к. м. н., специалист группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 9153-0244. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736

p. Kuzmolovsky, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-2996-0748

*Vera M. Kosman* — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Head of the Chemical-Analytical Laboratory, RMC «HOME OF PHARMACY» Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-9690-1935

*Marina V. Karlina* — Ph. D. in Biology, Head of the Department of Technology, Kinetics, and Analysis of Medicines RMC «HOME OF PHARMACY» Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-6292-8934

*Elizaveta M. Petrova* — Researcher of the Chemical-Analytical Laboratory, RMC «HOME OF PHARMACY» Leningrad region, Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-1686-7541

*Alexander A. Globenko* — Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation. SPIN code: 8135-0575. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663

*Ekaterina A. Jain* — Ph. D. in Pharmaceutical Sciences, Head of the Preclinical Studies Group, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation. SPIN code: 4404-1997. ORCID ID: 0000-0003-0283-8598

*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

*Alexander L. Vladykin* — Ph. D. in Biology, Head of the Department for Science, Medical Expertise, and Business Support, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-2511-2992

*Andrey S. Kolosov* — Manager of the Preclinical Studies Group, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0002-0938-5045

*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, Russian Federation. SPIN code: 9153-0244. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736