



Изучение фармакокинетики производного малоновой кислоты этмабена в рамках I фазы клинического исследования

П. К. Карнакова^{1,2}✉, К. К. Карнакова¹, Т. Н. Комаров^{1,2,3}, Н. С. Багаева¹,
М. О. Попова¹, Д. Ю. Ивкин², О. А. Арчакова¹, И. Е. Шохин^{1,2}, И. А. Наркевич²

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики» (ООО «ЦФА»). 117638, Россия, г. Москва, Симферопольский бульвар, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, литера А

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉ Контактное лицо: Карнакова Полина Константиновна. E-mail: p.karnakova@cpha.ru

ORCID: П. К. Карнакова – <https://orcid.org/0000-0002-7518-0777>;

К. К. Карнакова – <https://orcid.org/0000-0002-4010-1231>;

Т. Н. Комаров – <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>;

Н. С. Багаева – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>;

М. О. Попова – <https://orcid.org/0009-0008-1688-1902>;

Д. Ю. Ивкин – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>;

О. А. Арчакова – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;

И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>;

И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Статья поступила: 06.11.2024

Статья принята в печать: 26.11.2024

Статья опубликована: 27.11.2024

Резюме

Введение. Этмабен – производное малоновой кислоты с кардиотропной активностью, являющееся перспективным средством для лечения ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Препарат «Этмабен» находится на фазе I клинических исследований (КИ), ранее его фармакокинетика у человека не изучалась.

Цель. Целью исследования является изучение фармакокинетики препарата «Этмабен, таблетки, покрытые оболочкой, 300 мг» (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России) у здоровых добровольцев после приема натошак различных доз препарата при однократном и многократном применении в течение 7 дней.

Материалы и методы. В открытом нерандомизированном КИ приняли участие 48 здоровых добровольцев, разделенных на 6 когорт. Добровольцы когорты 1 принимали по 600 мг этмабена однократно, когорты 2 – по 900 мг однократно, когорты 3 – по 1200 мг однократно. Добровольцы когорты 4 получали суточную дозу 600 мг, когорты 5 – 900 мг, когорты 6 – 1200 мг. Концентрации этмабена в плазме крови определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Фармакокинетические параметры вычислялись с помощью Microsoft Excel с расширением Boomer (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, США).

Результаты и обсуждение. Фармакокинетические параметры были рассчитаны для 6 когорт по 8 добровольцев после однократного и многократного применения препарата «Этмабен» в дозах 600, 900 и 1200 мг. Максимальная концентрация этмабена (C_{max}) в плазме достигалась в среднем за 0,5 ч. C_{max} варьировались от $2,708 \pm 1,461$ мкг/мл до $19,871 \pm 4,415$ мкг/мл. Максимальный период полувыведения составил $0,874 \pm 0,236$ ч. Константа элиминации не превышала $1,053 \pm 0,149$ ч⁻¹. Среднее время удержания (MRT) этмабена в плазме составило не более $1,527 \pm 0,272$ ч. Среднее значение объема распределения составило более 45 л, а клиренса – более 42 л, что указывает на значительное распределение в тканях и быстрое выведение препарата. Невысокие значения площадей под кривыми «концентрация – время» и высокая скорость элиминации свидетельствуют о минимальной кумуляции этмабена.

© Карнакова П. К., Карнакова К. К., Комаров Т. Н., Багаева Н. С., Попова М. О., Ивкин Д. Ю., Арчакова О. А., Шохин И. Е., Наркевич И. А., 2024

© Karnakova P. K., Karnakova K. K., Komarov T. N., Bagaeva N. S., Popova M. O., Ivkin D. Yu., Archakova O. A., Shohin I. E., Narkevich I. A., 2024

Заключение. Были рассчитаны фармакокинетические параметры, построены усредненные фармакокинетические профили в линейных и логлинейных координатах после однократного и многократного применения различных доз исследуемого препарата. Впервые была изучена фармакокинетика препарата этмабена у человека. Полученные результаты позволяют перейти к следующей фазе КИ препарата «Этмабен».

Ключевые слова: 4-[(3-этокси-3-оксoproпаноил)амино]бензойная кислота, фармакокинетика, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, разработка препарата

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. П. К. Карнакова, Т. Н. Комаров, О. А. Арчакова участвовали в проведении аналитического этапа исследования. Н. С. Багаева и К. К. Карнакова проводили статистическую обработку данных. Д. Ю. Ивкин выполнял консультативную работу. М. О. Попова отвечала за качество данных и организацию системы менеджмента качества. И. Е. Шохин, И. А. Наркевич отвечали за организационную часть исследования. Все вышеуказанные авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Для цитирования: Карнакова П. К., Карнакова К. К., Комаров Т. Н., Багаева Н. С., Попова М. О., Ивкин Д. Ю., Арчакова О. А., Шохин И. Е., Наркевич И. А. Изучение фармакокинетики производного малоновой кислоты этмабена в рамках I фазы клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):259–271. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1965>

Phase I pharmacokinetic study of etmaben, a malonic acid derivative

Polina K. Karnakova^{1,2}✉, Kseniia K. Karnakova¹, Timofey N. Komarov^{1,2,3},
Natalia S. Bagaeva¹, Mariia O. Popova¹, Dmitry Yu. Ivkin², Olga A. Archakova¹,
Igor E. Shohin^{1,2}, Igor A. Narkevich²

¹ Limited Liability Company "Center of Pharmaceutical Analytics" (LLC "CPHA"). 8, Simferopolsky bulvar, Moscow, 117246, Russia

² Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. 6, Miklouho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

✉ **Corresponding author:** Polina K. Karnakova. **E-mail:** p.karnakova@cpha.ru

ORCID: Polina K. Karnakova – <https://orcid.org/0000-0002-7518-0777>;
Kseniia K. Karnakova – <https://orcid.org/0000-0002-4010-1231>;
Timofey N. Komarov – <https://orcid.org/0000-0001-8354-7877>;
Natalia S. Bagaeva – <https://orcid.org/0000-0001-7496-8186>;
Mariia O. Popova – <https://orcid.org/0009-0008-1688-1902>;
Dmitry Yu. Ivkin – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>;
Olga A. Archakova – <https://orcid.org/0000-0001-6621-1060>;
Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>;
Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Received: 06.11.2024

Accepted: 26.11.2024

Published: 27.11.2024

Abstract

Introduction. Etmaben is a malonic acid derivative that has shown cardiotropic activity and is a promising candidate for treating ischemic heart disease and chronic heart failure. It is currently undergoing Phase I clinical trials, and its pharmacokinetics have not yet been studied in humans.

Aim. The aim of the study is to investigate the pharmacokinetics of Etmaben, film-coated tablets, 300 mg (SPCPU, Russia) in healthy volunteers after fasting administration of different doses following both single and multiple dosing over a 7-day period.

Materials and methods. The open-label, non-randomized clinical trial involved 48 healthy volunteers divided into 6 cohorts. Volunteers in cohort 1 received a single dose of 600 mg of etmaben, cohort 2 received 900 mg, and cohort 3 received 1200 mg. Cohorts 4, 5, and 6 received daily doses of 600 mg, 900 mg, and 1200 mg, respectively. Plasma concentrations of etmaben were measured using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection. Pharmacokinetic parameters were calculated using Microsoft Excel with the Boomer extension (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, USA).

Results and discussion. Pharmacokinetic parameters were calculated for 6 cohorts of 8 volunteers after single and multiple dosing of Etmaben at doses of 600, 900, and 1200 mg. The maximum plasma concentration (C_{max}) of etmaben was reached on average within 0.5 h. C_{max} values ranged from 2.708 ± 1.461 µg/mL to 19.871 ± 4.415 µg/mL. The maximum half-life was 0.874 ± 0.236 h, with an elimination rate constant not exceeding 1.053 ± 0.149 h⁻¹. The mean residence time (MRT) of etmaben in plasma did not exceed 1.527 ± 0.272 h. The average volume of distribution was above 45 L, and clearance exceeded 42 L, indicating significant tissue distribution and rapid drug elimination. Due to low area under the curve values and high elimination rates, the accumulation of etmaben is minimal.

Conclusion. Pharmacokinetic parameters were calculated, and averaged pharmacokinetic profiles were constructed in linear and semilogarithmic coordinates after single and multiple dosing of various etmaben doses. This study represents the first investigation of etmaben pharmacokinetics in humans, paving the way for subsequent clinical trials.

Keywords: 4-[(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)amino]benzoic acid, pharmacokinetics, cardiovascular diseases, ischemic heart disease, drug development

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Polina K. Karnakova, Timofey N. Komarov, Olga A. Archakova were involved in the analytical part of the study. Natalia S. Bagaeva, Kseniia K. Karnakova performed the statistical data analysis. Dmitry Yu. Ivkin provided consulting work. Maria O. Popova was responsible for data quality and organization of the quality management system. Igor E. Shohin, Igor A. Narkevich were responsible for the organizational aspects of the study. All the mentioned authors participated in the discussion of the results obtained in the form of a scientific discussion.

For citation: Karnakova P. K., Karnakova K. K., Komarov T. N., Bagaeva N. S., Popova M. O., Ivkin D. Yu., Archakova O. A., Shohin I. E., Narkevich I. A. Phase I pharmacokinetic study of etmaben, a malonic acid derivative. *Drug development & registration*. 2024;13(4):259–271. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1965>

ВВЕДЕНИЕ

Этмабен (4-[(3-этокси-3-оксопропаноил)амино]бензойная кислота) является новым синтетическим соединением, разработанным в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете (СПХФУ) [1, 2]. Данное вещество, производное малоновой кислоты, обладает антиишемической и антиоксидантной активностью, что делает его потенциальным средством для лечения ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Кардиотропная активность этмабена связана с его способностью снижать интенсивность окислительных процессов за счет ингибирования дыхательной цепи митохондрий, оказывать влияние на гликолиз и окислительное фосфорилирование, снижать окислительный стресс и обеспечивать нормальное функционирование кардиомиоцитов в условиях сохраняющейся гипоксии, что подтверждено результатами доклинических исследований [3–11].

На этапе доклинических исследований, проведенных на грызунах и негрызунах, была подтверждена низкая токсичность этмабена (препарат отнесен к классу токсичности «5 класс токсичности или не классифицируется»), а также его выраженная кардиотропная активность, что позволяет перейти к фазе I клинических исследований (КИ), направленной на изучение безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата у здоровых добровольцев [4–6]. На данном этапе исследование включает оценку фармакокинетических параметров после приема этмабена в различных дозах при однократном и многократном

применении, что является ключевым для оптимизации его режима дозирования. Выбор доз для данного этапа КИ осуществлялся исходя из данных, полученных на этапе доклинических исследований по изучению фармакодинамики, фармакокинетики и безопасности этмабена [5].

Поскольку этмабен является инновационным препаратом, его фармакокинетика у человека ранее не изучалась.

Целью данной работы является изучение фармакокинетических параметров препарата «Этмабен, таблетки, покрытые оболочкой, 300 мг» (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России) при однократном и многократном применении с эскалацией доз у здоровых добровольцев. Данные, полученные в ходе исследования, позволяют составить полное представление о его абсорбции, распределении и выведении, избегая нежелательных побочных эффектов, что является важным этапом в разработке нового препарата и его дальнейшем клиническом применении [12–14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический, аналитический и статистический этапы исследования фармакокинетики препарата «Этмабен» проводились в рамках фазы I КИ «Открытое нерандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров различных доз препарата «Этмабен», таблетки, покрытые оболочкой (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), у здоровых добровольцев». Исследование одобрено Министерством здра-

вохранения Российской Федерации РКН № 733 от 28 декабря 2022 г., протокол № СРНУ-МЛА-01-2022¹. В рамках данного исследования проводилась оценка фармакокинетических параметров при однократном приеме различных доз препарата «Этмабен» натощак, а также при многократном приеме различных доз препарата «Этмабен» в течение 7 дней натощак.

Участники исследования

В исследовании участвовали здоровые добровольцы мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно с индексом массы тела в пределах 18,5–30,0 кг/м², отвечающие остальным критериям включения. Верифицированный диагноз «здоров» устанавливался по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Основными критериями исключения были отягощенный аллергологический анамнез, наличие острых и хронических заболеваний, непереносимость компонентов препарата и злоупотребление алкоголем. Все добровольцы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования

Данное исследование представляло собой открытое нерандомизированное клиническое исследование по оценке фармакокинетических параметров различных доз препарата «Этмабен, таблетки, покрытые оболочкой, 300 мг» (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России) у здоровых добровольцев. Исследование проводилось в два этапа: на первом этапе оценивались фармакокинетические параметры после однократного применения исследуемого препарата, на втором этапе – после многократного применения.

Первый этап исследования по изучению однократного применения препарата

Исследование проводилось в трех когортах по восемь человек с эскалацией дозы для каждой последующей когорты. Добровольцы когорты 1 получали по 600 мг этмабена однократно, когорты 2 – по 900 мг однократно, когорты 3 – по 1200 мг однократно. Также для снижения рисков при приеме нового препарата с неизученной для человека безопасностью добровольцы в каждой когорте были разделены на две подкогорты по четыре добровольца в каждой. Исследование начиналось с наименьшей

дозы исследуемого препарата. Добровольцы первой подкогорты каждой когорты получали препарат последовательно: второй доброволец подкогорты получал препарат через сутки после первого добровольца, следующие добровольцы – еще через сутки после предыдущего добровольца. Применение препарата в каждой последующей когорте начиналось только после оценки безопасности в течение двух недель с момента приема препарата последним добровольцем предыдущей когорты и принятия решения о возможности эскалации дозы.

Второй этап исследования по изучению многократного применения препарата

Во втором этапе исследования принимали участие добровольцы, не включенные в первый этап. Добровольцы также были разделены на три когорты, а каждая когорта разделена на две подкогорты по четыре человека в каждой. Добровольцы когорты 4 получали суточную дозу 600 мг (по 2 таблетки 300 мг один раз в сутки), когорты 5 – суточную дозу 900 мг (по 2 таблетки 300 мг утром и 1 таблетке 300 мг вечером с интервалом 12 часов), когорты 6 – суточную дозу 1200 мг (по 2 таблетки 300 мг два раза в сутки с интервалом 12 часов). Прием препарата осуществлялся в течение семи дней. Алгоритм перехода к добровольцам следующей когорты был аналогичен алгоритму на предыдущем этапе.

Клинический этап исследования

На первом этапе исследования добровольцам устанавливался кубитальный гепаринизированный катетер не более чем на 13 ч. После установки катетера за 5–10 мин до приема исследуемого препарата отбиралась исходная (0 ч) проба крови. Далее доброволец однократно принимал препарат в необходимой дозе утром натощак. Дальнейший отбор проб крови для изучения фармакокинетики проводился через 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72 ч после приема исследуемого препарата.

На втором этапе исследования при многократном приеме препарата отбор проб осуществлялся в первый, третий, пятый и седьмой день приема. Добровольцам устанавливался кубитальный гепаринизированный катетер не более чем на 13 ч, при этом в первый и седьмой дни катетер устанавливали перед первым приемом препарата, а в третий и пятый дни – перед последним приемом препарата. Далее представлены временные точки отбора крови для изучения фармакокинетики при многократном применении:

- день 1: до приема препарата (0 ч) и через 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24 ч после первого приема исследуемого препарата;

¹ Открытое нерандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров различных доз препарата Этмабен, таблетки, покрытые оболочкой (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), у здоровых добровольцев. Доступно по: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrail/12849>. Ссылка активна на: 16.10.2024.

- день 3, день 5: до приема препарата (0 ч) и через 5; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 12; 24 ч после последнего приема исследуемого препарата;
- день 7: до приема препарата (0 ч) и через 0, 25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 36; 48; 72 ч после приема исследуемого препарата.

По 6 мл крови отбиралось в промаркированные пробирки с антикоагулянтом К₃ЭДТА. Не более чем через 0,5 ч после отбора пробы крови плазму отделяли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин при температуре 4 °С. Полученную плазму разделяли на две аликвоты (образцы для основного анализа и архивные образцы), перенося плазму в предварительно промаркированные пробирки типа «эппендорф». Все образцы замораживали в вертикальном положении и хранили в клиническом центре при температуре не выше –20 °С. Временной интервал между отбором проб и заморозкой не превышал 1 ч. Образцы транспортировались в лабораторию при температуре не выше –60 °С, хранились в лаборатории при температуре от –50 до –35 °С.

Аналитический этап исследования

Концентрация этмабена в плазме крови здоровых добровольцев определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Nexera XR с масс-селективным детектором LCMS-8040 (Shimadzu Corporation, Япония). В качестве внутреннего стандарта использовался прометазин. Пробоподготовка проводилась с помощью осаждения ацетонитрилом. Ионизация веществ осуществлялась с помощью электроспрея. Детектирование проводилось в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). Детектировались следующие MRM-переходы: 249,90 → 92,15 m/z; 249,90 → 160,20 m/z (этмабен); 284,95 → 197,95 m/z (прометазин). Для разделения веществ использовалась хроматографическая колонка Luna C18 (100 Å, 50 × 2,00 мм, 5 мкм). Элюирование проводилось в градиентном режиме. В качестве элюентов использовались 0,1%-й раствор муравьиной кислоты в воде и ацетонитриле.

Разработанная ВЭЖХ-МС/МС-методика количественного определения этмабена в плазме крови человека была валидирована в соответствии с требованиями действующих на территории Евразийского экономического союза правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.)¹, а так-

же с учетом рекомендаций FDA² и EMA³. Валидация разработанной методики включала оценку следующих параметров: калибровочной кривой, нижнего предела количественного определения, правильности, прецизионности, селективности, пригодности стандартного образца, эффекта матрицы, степени извлечения, переноса пробы, стабильности. Методика прошла полную валидацию с аналитическим диапазоном 0,250–30,000 мкг/мл для этмабена в плазме крови человека. Однако в процессе исследования диапазон был скорректирован и методика была частично валидирована, подтвержденный диапазон составил 0,040–35,000 мкг/мл. Подробное описание методики количественного определения этмабена в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС и результаты оценки валидационных параметров представлены в отдельной публикации [15].

Статистический этап исследования

На основании полученных в ходе аналитического этапа концентраций этмабена в плазме крови добровольцев после однократного и многократного перорального приема исследуемого препарата натошак были изучены фармакокинетические параметры препарата «Этмабен, таблетки, покрытые оболочкой, 300 мг» (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России).

Индивидуальные профили изменения значений концентраций этмабена в плазме крови человека во времени, зарегистрированные после однократного приема препарата «Этмабен», характеризовались максимальной концентрацией лекарственного вещества (C_{max}) и временем ее достижения (T_{max}), площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ($AUC_{(0-t)}$), площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$). Дополнительно определяли следующие фармакокинетические параметры: $T_{1/2}$ – период полувыведения лекарственного вещества, k_{el} – константа скорости терминальной элиминации лекарственного вещества, MRT (Mean Residence Time) – среднее время удерживания лекарственного вещества в плазме, V_d – объем распределения, Cl – клиренс.

Индивидуальные профили изменения значений концентраций этмабена в плазме крови человека во времени, зарегистрированные после приема препарата «Этмабен» при многократном приеме лекарственного препарата (день 1, день 7), характеризова-

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 12.04.2024) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/ Ссылка активна на 13.10.2024

² Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry/> Accessed: 13.10.2024.

³ Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/bioanalytical-method-validation/> Accessed: 13.10.2024.

лись C_{max} , T_{max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$. Дополнительно определялись параметры $T_{1/2}$, k_{el} , MRT.

Индивидуальные профили изменения значений концентраций этмабена в плазме крови человека во времени, зарегистрированные после приема препарата «Этмабен» при многократном приеме лекарственного препарата (день 3, день 5), характеризовались C_{max} и T_{max} , а также площадью под кривой «концентрация – время» в интервале дозирования ($AUC_{(0-t)}$).

Для каждого из вышеперечисленных показателей были рассчитаны значения описательной статистики, включающей среднее арифметическое значение (Mean), среднее геометрическое значение (Geom Mean), стандартное отклонение для среднего (SD), медиану (Median), максимальные (Max) и минимальные (Min) значения.

Описательную статистику проводили при помощи пакета Microsoft Excel. Расчет фармакокинетических параметров проводился с помощью пакета Microsoft Excel с расширением для проведения фармакокинетического анализа Boomer (Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата «Этмабен, таблетки, покрытые оболочкой, 300 мг» (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России) для каждой дозы оценивались на одной когорте, состоящей из 8 добровольцев. Всего в анализ фармакокинетики были включены данные, полученные от 48 добровольцев, принявших исследуемый препарат и завершивших исследование.

Фармакокинетические параметры этмабена при однократном приеме дозы 600 мг исследуемого препарата (когорта 1)

Среднее значение максимальных концентраций (C_{max}), определяемых в плазме крови добровольцев после приема исследуемого препарата, составляет $11,359 \pm 4,666$ мкг/мл (Mean $\pm$ SD). Значение медианы времени достижения максимальной концентрации этмабена в плазме крови (T_{max}) составляет 0,5 ч. Среднее значение площади под кривой «концентрация – время» с момента приема исследуемого препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ($AUC_{(0-t)}$) составляет $14,545 \pm 4,779$ мкг $\cdot$ ч/мл. Среднее значение площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) составляет $15,141 \pm 4,809$ мкг $\cdot$ ч/мл. Этмабен элиминируется из плазмы крови со средним значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) $0,746 \pm 0,129$ ч. Объем распределения (V_d) соответствует значению

$46,221 \pm 15,818$ л. Среднее значение общего клиренса (Cl) составляет $42,602 \pm 10,954$ л/ч. Значение среднего времени удерживания этмабена в плазме крови добровольцев (MRT) – $1,527 \pm 0,272$ ч. Данные представлены в сводной таблице 1.

Фармакокинетические параметры этмабена при однократном приеме дозы 900 мг исследуемого препарата (когорта 2)

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) этмабена в плазме крови составляет $16,020 \pm 6,899$ мкг/мл. Медианное время достижения C_{max} (T_{max}) составляет 0,5 ч. Среднее значение площади под кривой «концентрация – время» до последней измеренной точки ($AUC_{(0-t)}$) составило $20,104 \pm 8,664$ мкг $\cdot$ ч/мл, а среднее значение площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) – $20,559 \pm 8,656$ мкг $\cdot$ ч/мл. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) этмабена равен $0,713 \pm 0,098$ ч, объем распределения (V_d) – $50,079 \pm 16,130$ л, а общий клиренс (Cl) – $50,113 \pm 18,217$ л/ч. Среднее время удержания препарата в плазме (MRT) составляет $1,365 \pm 0,198$ ч (см. таблица 1).

Фармакокинетические параметры этмабена при однократном приеме дозы 1200 мг исследуемого препарата (когорта 3)

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) этмабена в плазме крови – $19,871 \pm 4,415$ мкг/мл (Mean $\pm$ SD). Медианное время достижения C_{max} (T_{max}) составило 0,5 ч. Площадь под кривой «концентрация – время» до последней измеренной точки ($AUC_{(0-t)}$) – $23,469 \pm 6,809$ мкг $\cdot$ ч/мл, а среднее значения площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) – $24,168 \pm 6,789$ мкг $\cdot$ ч/мл. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) этмабена – $0,781 \pm 0,090$ ч. Объем распределения (V_d) – $59,214 \pm 15,531$ л, а общий клиренс (Cl) – $52,808 \pm 13,302$ л/ч. Среднее время удержания препарата в плазме (MRT) – $1,300 \pm 0,149$ ч (см. таблица 1).

Фармакокинетические параметры этмабена при многократном приеме дозы 600 мг исследуемого препарата (когорта 4) в день 1 и день 7

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) этмабена в плазме крови – $10,930 \pm 2,602$ мкг/мл и $9,194 \pm 3,305$ мкг/мл соответственно. Медианное время достижения C_{max} (T_{max}) – 0,5 ч. Площадь под кривой «концентрация – время» до последней измеренной точки ($AUC_{(0-t)}$) – $12,509 \pm 2,344$ мкг $\cdot$ ч/мл и $11,708 \pm 2,079$ мкг $\cdot$ ч/мл соответственно. Площадь под кривой «концентрация – время» до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) – $12,970 \pm 2,369$ мкг $\cdot$ ч/мл и $12,259 \pm 2,241$ мкг $\cdot$ ч/мл со-

Таблица 1. Сводная таблица фармакокинетических параметров этмабена после однократного приема натощак исследуемого препарата «Этмабен» в дозах 600 мг, 900 мг и 1200 мг

Table 1. Summary table of the pharmacokinetic parameters of etmaben after a single dose of the investigational drug Etmaben administered fasting at doses of 600 mg, 900 mg, and 1200 mg

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Однократный прием Single dose		
	600 мг, когорта 1 600 mg, cohort 1	900 мг, когорта 2 900 mg, cohort 2	1200 мг, когорта 3 1200 mg, cohort 3
C_{max} , мкг/мл C_{max} , µg/mL	11,359 ± 4,666 [8]	16,020 ± 6,899 [8]	19,871 ± 4,415 [8]
T_{max} , ч T_{max} , h	0,5 (0,5–0,75) [8]	0,5 (0,5–1,5) [8]	0,5 (0,5–0,5) [8]
$AUC_{(0-t)}$, мкг·ч/л $AUC_{(0-t)}$, µg·h/L	14,545 ± 4,779 [8]	20,104 ± 8,664 [8]	23,469 ± 6,809 [8]
$AUC_{(0-\infty)}$, мкг·ч/л $AUC_{(0-\infty)}$, µg·h/L	15,141 ± 4,809 [8]	20,559 ± 8,656 [8]	24,168 ± 6,789 [8]
k_{el} , ч ⁻¹ k_{el} , h ⁻¹	0,952 ± 0,148 [8]	0,987 ± 0,125 [8]	0,898 ± 0,107 [8]
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	0,746 ± 0,129 [8]	0,713 ± 0,098 [8]	0,781 ± 0,090 [8]
MRT, ч MRT, h	1,527 ± 0,272 [8]	1,365 ± 0,198 [8]	1,300 ± 0,149 [8]
V_d , л V_d , L	46,221 ± 15,818 [8]	50,079 ± 16,130 [8]	59,214 ± 15,531 [8]
Cl, л/ч Cl, L/h	42,602 ± 10,954 [8]	50,113 ± 18,217 [8]	52,808 ± 13,302 [8]

Примечание. Для всех параметров, кроме T_{max} , приведены значения Mean ± SD [n] (Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, n – размер выборки). Для параметра T_{max} приведены значения Median (Min – Max) [n] (Median – медиана, Max – максимальное значение, Min – минимальное значение, n – размер выборки).

Note. For all parameters, except for T_{max} , the values Mean ± SD [n] are given (Mean is the arithmetic mean, SD is the standard deviation, n is the sample size). For the T_{max} parameter, the values Median (Min – Max) [n] are given (Median – median, Max – maximum value, Min – minimum value, n – sample size).

ответственно. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) этмабена – 0,730 ± 0,097 ч и 0,672 ± 0,111 ч соответственно. Среднее время удержания препарата в плазме (MRT) – 1,254 ± 0,169 ч и 1,330 ± 0,296 ч соответственно (таблица 2).

Фармакокинетические параметры этмабена при многократном приеме дозы 600 мг исследуемого препарата (когорта 4) в день 3 и день 5

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) этмабена в плазме крови – 10,005 ± 3,439 мкг/мл и 9,818 ± 3,034 мкг/мл соответственно. Медианное время достижения C_{max} (T_{max}) – 0,5 ч. Площадь под кривой «концентрация – время» в интервале дозирования ($AUC_{(0-t)}$) – 10,683 ± 1,674 мкг·ч/мл и 11,624 ± 2,444 мкг·ч/мл соответственно (см. таблица 2).

Фармакокинетические параметры этмабена при многократном приеме дозы 900 мг исследуемого препарата (когорта 5) в день 1 и день 7

Средняя максимальная концентрация (C_{max}) этмабена в плазме крови – 11,002 ± 3,109 мкг/мл и 10,406 ± 2,580 мкг/мл соответственно. Медианное время достижения C_{max} (T_{max}) – 0,5 ч. Площадь под кривой «концентрация – время» до последней измеренной точки ($AUC_{(0-t)}$) – 14,483 ± 2,994 мкг·ч/мл и 12,787 ± 3,205 мкг·ч/мл соответственно. Площадь под кривой «концентрация – время» до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) – 14,940 ± 2,982 мкг·ч/мл и 13,159 ± 3,120 мкг·ч/мл соответственно. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) этмабена – 0,874 ± 0,236 ч и 0,698 ± 0,198 ч соответственно. Среднее время удержания препарата в плазме (MRT) – 1,474 ± 0,347 ч и 1,357 ± 0,282 ч соответственно (см. таблица 2).

Таблица 2. Сводная таблица фармакокинетических параметров этмабена после многократного приема натощак исследуемого препарата «Этмабен» в дозах 600 мг, 900 мг и 1200 мг в день 1, день 3, день 5 и день 7

Table 2. Summary table of the pharmacokinetic parameters of Etmaben after multiple doses of the investigational drug Etmaben administered fasting at doses of 600 mg, 900 mg, and 1200 mg on Day 1, Day 3, Day 5, and Day 7

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Многократный прием Multiple dose											
	600 мг, когорта 4 600 mg, cohort 4				900 мг, когорта 5 900 mg, cohort 5				1200 мг, когорта 6 1200 mg, cohort 6			
	День 1 Day 1	День 3 Day 3	День 5 Day 5	День 7 Day 7	День 1 Day 1	День 3 Day 3	День 5 Day 5	День 7 Day 7	День 1 Day 1	День 3 Day 3	День 5 Day 5	День 7 Day 7
C_{max} , мкг/мл C_{max} , µg/mL	10,930 ± 2,602 [8]	10,005 ± 3,439 [8]	9,818 ± 3,034 [8]	9,194 ± 3,305 [8]	11,002 ± 3,109 [8]	2,708 ± 1,461 [8]	3,279 ± 1,498 [8]	10,406 ± 2,580 [8]	11,284 ± 2,609 [8]	4,572 ± 1,226 [8]	5,241 ± 1,061 [8]	10,247 ± 2,204 [8]
T_{max} , ч T_{max} , h	0,5 (0,25–1) [8]	0,5 (0,5–0,75) [8]	0,5 (0,25–0,75) [8]	0,5 (0,25–0,5) [8]	0,5 (0,5–0,75) [8]	1,5 (0,5–2,5) [8]	0,625 (0,5–3) [8]	0,5 (0,5–0,5) [8]	0,5 (0,5–0,75) [8]	0,875 (0,5–2,5) [8]	1 (0,5–2,5) [8]	0,5 (0,5–1,5) [8]
$AUC_{(0-4)}$, мкг·ч/л $AUC_{(0-4)}$, µg·h/L	12,509 ± 2,344 [8]	N/A	N/A	11,708 ± 2,079 [8]	14,483 ± 2,994 [8]	N/A	N/A	12,787 ± 3,205 [8]	14,011 ± 2,308 [8]	N/A	N/A	13,757 ± 3,130 [8]
$AUC_{(0-∞)}$, мкг·ч/л $AUC_{(0-∞)}$, µg·h/L	12,970 ± 2,369 [8]	N/A	N/A	12,259 ± 2,241 [8]	14,940 ± 2,982 [8]	N/A	N/A	13,159 ± 3,120 [8]	14,090 ± 2,336 [8]	N/A	N/A	13,911 ± 3,080 [8]
$AUC_{(0-4)}$, мкг·ч/мл $AUC_{(0-4)}$, µg·h/L	N/A	10,683 ± 1,674 [8]	11,624 ± 2,444 [8]	N/A	N/A	4,075 ± 0,765 [8]	4,854 ± 1,160 [8]	N/A	N/A	8,937 ± 1,913 [8]	9,247 ± 2,048 [8]	N/A
k_{el} , ч ⁻¹ k_{el} , h ⁻¹	0,964 ± 0,123 [8]	N/A	N/A	1,053 ± 0,149 [8]	0,832 ± 0,167 [8]	N/A	N/A	1,043 ± 0,209 [8]	0,964 ± 0,245 [8]	N/A	N/A	0,960 ± 0,093 [8]
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	0,730 ± 0,097 [8]	N/A	N/A	0,672 ± 0,111 [8]	0,874 ± 0,236 [8]	N/A	N/A	0,698 ± 0,198 [8]	0,748 ± 0,131 [8]	N/A	N/A	0,729 ± 0,074 [8]
MRT, ч MRT, h	1,254 ± 0,169 [8]	N/A	N/A	1,330 ± 0,296 [8]	1,474 ± 0,347 [8]	N/A	N/A	1,357 ± 0,282 [8]	1,393 ± 0,363 [8]	N/A	N/A	1,399 ± 0,255 [8]

Примечание. Для всех параметров, кроме T_{max} , приведены значения Mean ± SD [n] (Mean – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, n – размер выборки). Для параметра T_{max} приведены значения Median (Min – Max) [n] (Median – медиана, Max – максимальное значение, Min – минимальное значение, n – размер выборки). N/A – неприменимо.

Note. For all parameters, except for T_{max} , the values Mean ± SD [n] are given (Mean is the arithmetic mean, SD is the standard deviation, n is the sample size). For the T_{max} parameter, the values Median (Min – Max) [n] are given (Median – median, Max – maximum value, Min – minimum value, n – sample size). N/A – not applicable.

Фармакокинетические параметры этмабена при многократном приеме дозы 900 мг исследуемого препарата (когорта 5) в день 3 и день 5

Средняя максимальная концентрация ($C_{\max}$) этмабена в плазме крови – $2,708 \pm 1,461$ мкг/мл и $3,279 \pm 1,498$ мкг/мл соответственно. Медианное время достижения $C_{\max}$ ($T_{\max}$) – 1,5 и 0,625 ч соответственно. Площадь под кривой «концентрация – время» в интервале дозирования ($AUC_{(0-t)}$) – $4,075 \pm 0,765$ мкг·ч/мл и $4,854 \pm 1,160$ мкг·ч/мл соответственно (см. таблица 2).

Фармакокинетические параметры этмабена при многократном приеме дозы 1200 мг исследуемого препарата (когорта 6) в день 1 и день 7

Средняя максимальная концентрация ($C_{\max}$) этмабена в плазме крови – $11,284 \pm 2,609$ мкг/мл и $10,247 \pm 2,204$ мкг/мл соответственно. Медианное время достижения $C_{\max}$ ($T_{\max}$) – 0,5 ч. Площадь под кривой «концентрация – время» до последней измеренной точки ($AUC_{(0-t)}$) – $14,011 \pm 2,308$ мкг·ч/мл и $13,757 \pm 3,130$ мкг·ч/мл соответственно. Площадь под кривой «концентрация – время» до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) – $14,090 \pm 2,336$ мкг·ч/мл и $13,911 \pm 3,080$ мкг·ч/мл соответственно. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) этмабена – $0,748 \pm 0,131$ ч и $0,729 \pm 0,074$ ч соответственно. Среднее время удержания препарата в плазме (MRT) – $1,393 \pm 0,363$ ч и $1,399 \pm 0,255$ ч соответственно (см. таблица 2).

Фармакокинетические параметры этмабена при многократном приеме дозы 1200 мг исследуемого препарата (когорта 6) в день 3 и день 5

Средняя максимальная концентрация ($C_{\max}$) этмабена в плазме крови – $4,572 \pm 1,226$ мкг/мл и $5,241 \pm 1,061$ мкг/мл соответственно. Медианное время достижения $C_{\max}$ ($T_{\max}$) – 0,875 и 1,0 ч соответственно. Площадь под кривой «концентрация – время» в интервале дозирования ($AUC_{(0-t)}$) – $8,937 \pm 1,913$ мкг·ч/мл и $9,247 \pm 2,048$ мкг·ч/мл соответственно (см. таблица 2).

Ранее на этапе доклинических исследований было проведено исследование фармакокинетики этмабена при различных путях введения кроликам активной фармацевтической субстанции и таблеток этмабена (60 мг). Установлено, что биодоступность препарата при внутрижелудочном введении составляет 73 %, а значения общего клиренса для обоих путей введения были сопоставимы. При внутрижелудочном введении максимальная концентрация этмабена в плазме крови достигалась через $0,93 \pm 0,35$ ч, а период полувыведения составлял $2,65 \pm 0,65$ ч [5].

В исследовании на добровольцах не стояла задача проведения метаболомного анализа, однако на доклиническом этапе было проведено исследование

метаболитов. Метаболиты в биообразцах определялись методами газовой хромато-масс-спектрометрии и ВЭЖХ-МС/МС. В крови не было обнаружено метаболитов, в моче обнаружен продукт диэтилирования этмабена – 4-[(карбоксиацетил)амино]бензойная кислота, концентрация которого со временем возрастала [5].

В рамках данного исследования впервые изучались фармакокинетические параметры после приема препарата этмабена у человека. Исследуемые дозы были выбраны на основании данных, полученных в ходе доклинических исследований, включающих изучение общих и специфических видов токсичности, фармакологических эффектов и фармакокинетики этмабена на грызунах и негрызунах [4–6]. В связи с неизученной безопасностью препарата у человека для проведения клинической части исследования был выбран подход, заключающийся в постепенной эскалации доз исследуемого препарата [16].

В исследовании фармакокинетики этмабена у добровольцев при пероральном приеме таблеток этмабена натошак в дозах 600, 900 и 1200 мг было установлено, что при однократном режиме дозирования с эскалацией дозы препарата наблюдалось увеличение максимальной концентрации ($C_{\max}$) этмабена в плазме крови. Препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток: максимальная концентрация этмабена в плазме крови ($T_{\max}$) достигалась в течение 0,5 ч.

Как при однократном, так и при многократном режиме дозирования среднее значение периода полувыведения этмабена ($T_{1/2}$) составляло менее 1 ч, что указывает на высокую скорость выведения препарата из организма. Невысокие значения площадей под кривыми «концентрация – время» (AUC), немного превышающие $C_{\max}$, свидетельствуют о том, что общее количество доступного этмабена на протяжении времени ограничено.

При однократном применении среднее значение объема распределения (V_d) составило более 45 л, что свидетельствует о способности этмабена легко проникать в ткани. Однако высокий общий клиренс (Cl) подтверждает, что этмабен быстро удаляется из плазмы, что в сочетании с коротким периодом полувыведения также может указывать на небольшую продолжительность его действия.

Среднее время удерживания лекарственного вещества в плазме (MRT) является важным фармакокинетическим параметром, отражающим среднюю продолжительность времени, в течение которого вещество находится в организме до элиминации. MRT составило не более $1,527 \pm 0,272$ ч с учетом высокой скорости выведения, это также указывает на кратковременное действие препарата.

При многократном дозировании с эскалацией дозы в день 3 и день 5 наблюдалось снижение $C_{\max}$ и небольшое увеличение $T_{\max}$, что в сочетании с низкими значениями $AUC_{(0-t)}$ свидетельствует об отсутствии кумуляции этмабена. Эти результаты подтверж-

дают результаты доклинического исследования об отсутствии накопления этмабена в организме [5].

Усредненные фармакокинетические профили (в линейных и логлинейных координатах) значений концентраций этмабена при однократном применении препарата «Этмабен» в различных дозах при-

ведены на рисунках 1 и 2. Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах) значений концентраций этмабена при многократном применении препарата «Этмабен» в различных дозах в день 1, день 2, день 5 и день 7 приведены на рисунке 3.

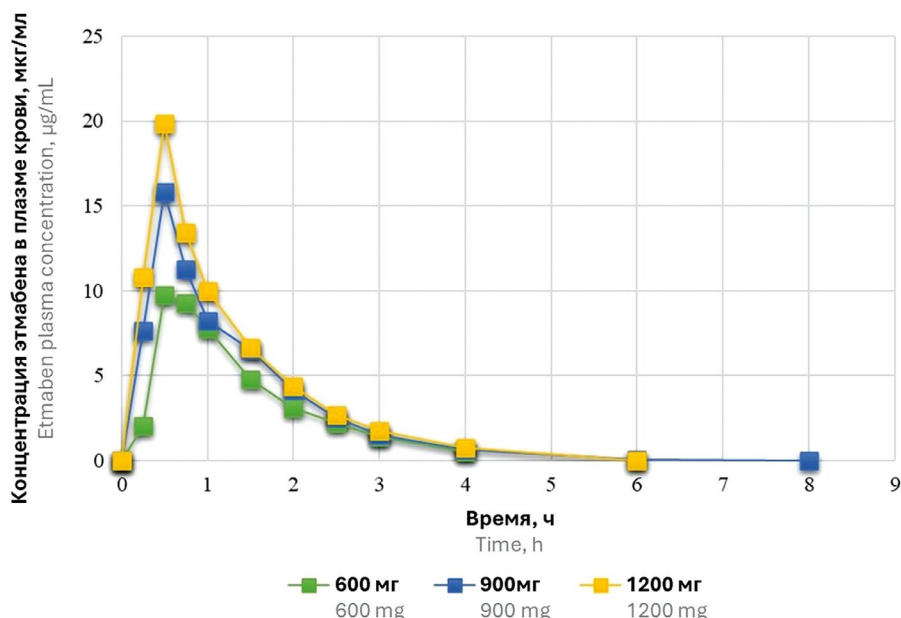


Рисунок 1. Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах) этмабена после однократного приема препарата «Этмабен»

Figure 1. Average pharmacokinetic profiles (in linear scale) of etmaben after single administration of the drug Etmaben

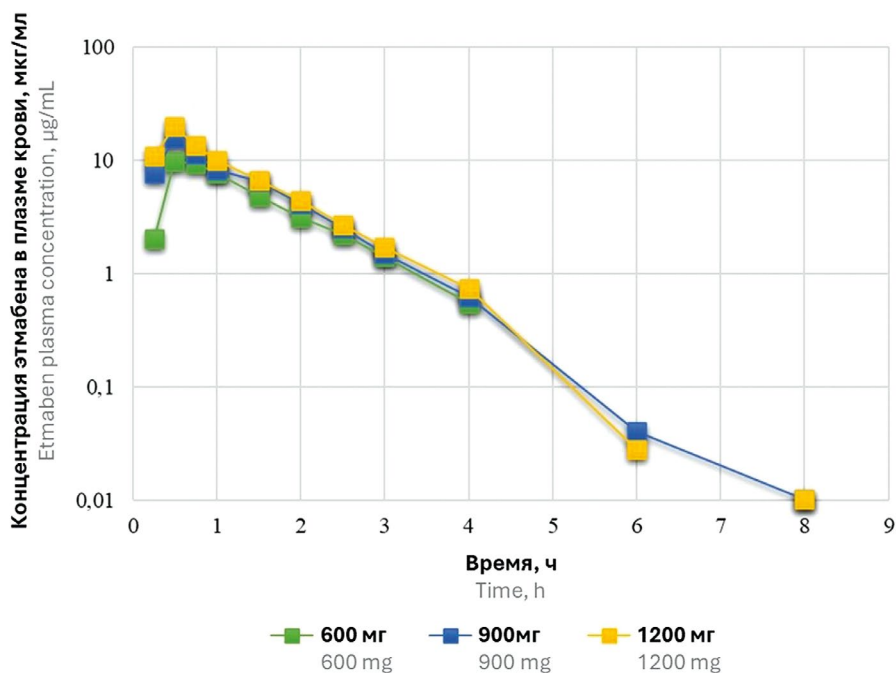


Рисунок 2. Усредненные фармакокинетические профили (в логлинейных координатах) этмабена после однократного приема препарата «Этмабен»

Figure 2. Average pharmacokinetic profiles (in log-linear scale) of etmaben after single administration of the drug Etmaben

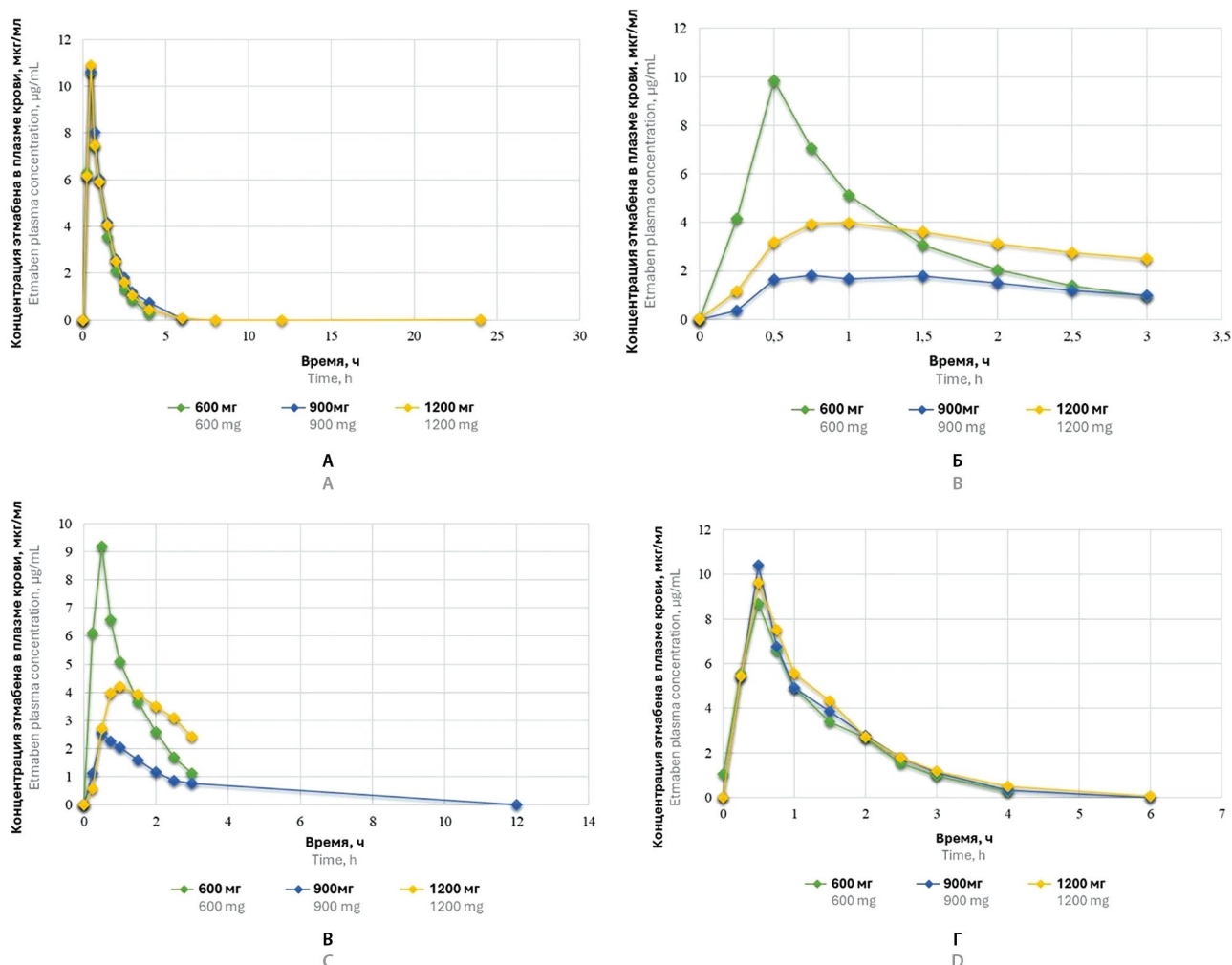


Рисунок 3. Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах) этмабена после многократного приема препарата «Этмабен» в течение 7 дней

A – день 1; Б – день 3; В – день 5; Г – день 7

Figure 3. Average pharmacokinetic profiles (in linear scale) of etmaben after multiple administration of the drug Etmaben over 7 days

A – day 1; B – day 3; C – day 5; D – day 7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена фармакокинетика препарата «Этмабен, таблетки, покрытые оболочкой, 300 мг» (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России) у здоровых добровольцев при однократном приеме различных доз препарата «Этмабен», а также при многократном приеме различных доз препарата «Этмабен» в течение 7 дней натошак. По полученным в ходе аналитического этапа исследования концентрациям этмабена были рассчитаны фармакокинетические параметры, а также построены усредненные фармакокинетические профили (в линейных и логлинейных координатах) этмабена после однократного и многократного приема исследуемого препарата. Полученные результаты позволяют перейти к следующей фазе КИ препарата «Этмабен».

ЛИТЕРАТУРА

1. Юсковец В. Н., Яковлев И. П., Наркевич И. А. Способ получения 4-[(3-этокси-3-оксопропаноил)амино]бензойной кислоты. Патент России № 2515245 С1 от 07.02.2013.
2. Генералова Ю. Э., Тернинко И. И., Зеленцова А. Б. Сквозная стандартизация оригинальных лекарственных средств при определении родственных примесей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):209–216. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1573.
3. Ковансков В. Е., Кушнир В. И., Булатова С. А. Оценка влияния производных малоновой кислоты на выживаемость мышей в условиях гипоксии. Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XII всероссийской научной конференции школьников, студентов и

- аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 22 апреля 2022 года. Санкт-Петербург: Изд-во СПбХФУ; 2022. С. 342–345.
4. Ивкин Д. Ю., Карпов А. А., Драчева А. В., Питухина Н. Н., Ивкина А. С., Бурякина А. В., Теслев А. А. Влияние производного бензойной кислоты на формирование экспериментальной хронической сердечной недостаточности. *Фармация*. 2016;63(4):49–52
 5. Ивкин Д. Ю., Карпов А. А. Экспериментальная оценка эффективности и безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием. *Биомедицина*. 2022;18(3):109–112. DOI: 10.33647/2074-5982-18-3-109-112.
 6. Ивкин Д. Ю., Карпов А. А., Ковансков В. Е., Титович И. А. Экспериментальная оценка фармакологической безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием. *Биомедицина*. 2023;19(3E):95–98. DOI: 10.33647/2713-0428-19-3E-95-98.
 7. Bae J., Salamon R. J., Brandt E. B., Paltzer W. G., Zhang Z., Britt E. C., Hacker T. A., Fan J., Mahmoud A. I. Malonate promotes adult cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Circulation*. 2021;143(20):1973–1986. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049952.
 8. Wang S., Liu Y., Liu J., Tian W., Zhang X., Cai H., Fang S., Yu B. Mitochondria-derived methylmalonic acid, a surrogate biomarker of mitochondrial dysfunction and oxidative stress, predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *Redox Biology*. 2020;37:101741. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101741.
 9. Prag H. A., Pala L., Kula-Alwar D., Mulvey J. F., Luping D., Beach T. E., Booty L. M., Hall A. R., Logan A., Sauchanka V., Caldwell S. T., Robb E. L., James A. M., Xu Z., Saeb-Parasy K., Hartley R. C., Murphy M. P., Krieg T. Ester prodrugs of malonate with enhanced intracellular delivery protect against cardiac ischemia-reperfusion injury in vivo. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2022;36:1–13. DOI: 10.1007/s10557-020-07033-6.
 10. Prag H. A., Aksentijevic D., Dannhorn A., Giles A. V., Mulvey J. F., Sauchanka O., Du L., Bates G., Reinhold J., Kula-Alwar D., Xu Z., Pellerin L., Goodwin R. J. A., Murphy M. P., Krieg T. Ischemia-selective cardioprotection by malonate for ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*. 2022;131(6):528–541. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320717.
 11. Abe J., Vujic A., Prag H. A., Murphy M. P., Krieg T. Malonate given at reperfusion prevents post-myocardial infarction heart failure by decreasing ischemia/reperfusion injury. *Basic Research in Cardiology*. 2024;119:691–697. DOI: 10.1007/s00395-024-01063-z.
 12. Pantaleão S. Q., Fernandes P. O., Gonçalves J. E., Maltarollo V. G., Honorio K. M. Recent advances in the prediction of pharmacokinetics properties in drug design studies: a review. *ChemMedChem*. 2022;17(1):e202100542. DOI: 10.1002/cmdc.202100542.
 13. Foster D. M., Vicini P. Noncompartmental and compartmental approaches to pharmacokinetic data analysis. *Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology*. 2022;113–135. DOI: 10.1016/B978-0-12-819869-8.00035-5.
 14. Stielow M., Witczyńska A., Kubryń N., Fijałkowski Ł., Nowaczyk J., Nowaczyk A. The Bioavailability of Drugs—The Current State of Knowledge. *Molecules*. 2023;28(24):8038. DOI: 10.3390/molecules28248038.
 15. Карнакова П. К., Комаров Т. Н., Арчакова О. А., Ивкин Д. Ю., Ветрова Е. С., Тернинко И. И., Шохин И. Е., Наркевич И. А. Разработка и валидация методики количественного определения этмабена в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):257–271. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1752.
 16. Günhan B. K., Weber S., Friede T. A Bayesian time-to-event pharmacokinetic model for phase I dose-escalation trials with multiple schedules. *Statistics in Medicine*. 2020;39(27):3986–4000. DOI: 10.1002/sim.8703.

REFERENCES

1. Yuskovets V. N., Yakovlev I. P., Narkevich I. A. Method for producing 4-[(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)amino]benzoic acid. Patent RUS No. 2515245 C1 dated 07.02.2013. (In Russ.)
2. Generalova Yu. E., Terninko I. I., Zelentsova A. B. End-to-end Standardization of Original Medicines when Determining Related Impurities. *Drug development & registration*. 2023;12(4): 209–216. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1573.
3. Kovanskov V. E., Kushnir V. I., Bulatova S. A. Researching of the effect of malonic acid derivatives on the survival of mice in hypoxia. In Young pharmacy – the potential of the future: A collection of materials of the XII All-Russian Scientific Conference of students and postgraduates with international participation, St. Petersburg, March 14–18, 2022. Saint Petersburg: SPCPU; 2022. P. 342–345. (In Russ.)
4. Ivkin D. Yu., Karpov A. A., Dracheva A. V., Pituхина N. N., Ivkina A. S., Burjakina A. V., Teslev A. A. Effect of a benzoic acid derivative on the development of experimental chronic heart failure. *Pharmacy*. 2016;63(4):49–52. (In Russ.)
5. Ivkin D. Yu., Karpov A. A. Experimental evaluation of the effectiveness and safety of a new propandic acid derivative exhibiting cardiotropic action. *Journal Biomed*. 2022;18(3): 109–112. (In Russ.) DOI: 10.33647/2074-5982-18-3-109-112.
6. Ivkin D. Yu., Karpov A. A., Kovanskov V. E., Titovich I. A. Experimental evaluation of the pharmacological safety of a new propagandic acid derivative with a cardiotropic action. *Journal Biomed*. 2023;19(3E):95–98. (In Russ.) DOI: 10.33647/2713-0428-19-3E-95-98.
7. Bae J., Salamon R. J., Brandt E. B., Paltzer W. G., Zhang Z., Britt E. C., Hacker T. A., Fan J., Mahmoud A. I. Malonate promotes adult cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Circulation*. 2021;143(20):1973–1986. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049952.
8. Wang S., Liu Y., Liu J., Tian W., Zhang X., Cai H., Fang S., Yu B. Mitochondria-derived methylmalonic acid, a surrogate biomarker of mitochondrial dysfunction and oxidative stress, predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *Redox Biology*. 2020;37:101741. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101741.
9. Prag H. A., Pala L., Kula-Alwar D., Mulvey J. F., Luping D., Beach T. E., Booty L. M., Hall A. R., Logan A., Sauchanka V., Caldwell S. T., Robb E. L., James A. M., Xu Z., Saeb-Par-

- sy K., Hartley R. C., Murphy M. P., Krieg T. Ester prodrugs of malonate with enhanced intracellular delivery protect against cardiac ischemia-reperfusion injury in vivo. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2022;36:1–13. DOI: 10.1007/s10557-020-07033-6.
10. Prag H. A., Aksentijevic D., Dannhorn A., Giles A. V., Mulvey J. F., Sauchanka O., Du L., Bates G., Reinhold J., Kula-Alwar D., Xu Z., Pellerin L., Goodwin R. J. A., Murphy M. P., Krieg T. Ischemia-selective cardioprotection by malonate for ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*. 2022;131(6):528–541. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320717.
11. Abe J., Vujic A., Prag H. A., Murphy M. P., Krieg T. Malonate given at reperfusion prevents post-myocardial infarction heart failure by decreasing ischemia/reperfusion injury. *Basic Research in Cardiology*. 2024;119:691–697. DOI: 10.1007/s00395-024-01063-z.
12. Pantaleão S. Q., Fernandes P. O., Gonçalves J. E., Maltarollo V. G., Honorio K. M. Recent advances in the prediction of pharmacokinetics properties in drug design studies: a review. *ChemMedChem*. 2022;17(1):e202100542. DOI: 10.1002/cmdc.202100542.
13. Foster D. M., Vicini P. Noncompartmental and compartmental approaches to pharmacokinetic data analysis. *Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology*. 2022;113–135. DOI: 10.1016/B978-0-12-819869-8.00035-5.
14. Stielow M., Witczyńska A., Kubryń N., Fijałkowski Ł., Nowaczyk J., Nowaczyk A. The Bioavailability of Drugs—The Current State of Knowledge. *Molecules*. 2023;28(24):8038. DOI: 10.3390/molecules28248038.
15. Karnakova P. K., Komarov T. N., Archakova O. A., Ivkin D. Yu., Vetrova E. S., Terninko I. I., Shohin I. E., Narkevich I. A. Development and validation of an HPLC-MS/MS method for the quantitative determination of etmaben in human blood plasma. *Drug development & registration*. 2024;13(1):257–271. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1752.
16. Günhan B. K., Weber S., Friede T. A Bayesian time-to-event pharmacokinetic model for phase I dose-escalation trials with multiple schedules. *Statistics in Medicine*. 2020;39(27):3986–4000. DOI: 10.1002/sim.8703.