

УДК 619:615.033

Научная статья

DOI: 10.32634/0869-8155-2024-379-2-38-43

С.В. Абрамов¹
А.В. Балышев²
В.В. Головин¹ ✉
П.П. Кочетков¹
М.С. Журавлева¹
Б.В. Виолин³

¹ООО «БИОВИЗОР», Москва, Россия

²Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясо-молочной продукции, Волгоград, Россия

³Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.П. Коваленко Российской академии наук, Москва, Россия

✉ v.golovin@biovizor.ru

Поступила в редакцию:
09.11.2023

Одобрена после рецензирования:
10.01.2024

Принята к публикации:
30.01.2024

Research article

DOI: 10.32634/0869-8155-2024-379-2-38-43

Sergei V. Abramov¹
Andrey V. Balyshv²
Vyacheslav V. Golovin¹ ✉
Pavel P. Kochetkov¹
Maria S. Zhuravleva¹
Boris V. Violin³

¹"BIOVIZOR" LLC, Moscow, Russia

²The Volga region research institute of manufacture and processing of meat-and-milk production, Volgograd, Russia

³Federal Scientific Centre VIEV, Moscow, Russia

✉ v.golovin@biovizor.ru

Received by the editorial office:
09.11.2023

Accepted in revised:
10.01.2024

Accepted for publication:
30.01.2024

Изучение биоэквивалентности ветеринарных препаратов «Пинпрамил» и «Мильбемакс» в организме собак

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты изучения биоэквивалентности воспроизведенного препарата «Пинпрамил» в сравнении с референтным препаратом «Мильбемакс». Опыты были проведены на 12 собаках, которых разделили на две равные группы — по 6 животных. Собакам одной из групп задавали воспроизведенный препарат, животным другой группы — референтный. Изучаемые препараты вводили в организм собак однократно, индивидуально, пероральным путем в дозе по действующему веществу, которая соответствовала 0,5 мг мильбемицина оксима и 5 мг празиквантела на 1 кг массы тела. После введения препаратов у животных были отобраны пробы крови 14 раз в течение 96 часов для последующего получения сыворотки, в которой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли содержание празиквантела (в том числе его активного метаболита — транс-4-гидроксипразиквантела) и мильбемицина оксима. Полученные значения концентраций этих веществ послужили основой для расчета их фармакокинетических параметров в организме собак. Проведенный статистический анализ показал, что двусторонние доверительные интервалы для отношений C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ находились в пределах 80–125%, а отношений C_{max}/AUC_{0-t} — 75–133%. Таким образом, результаты исследований продемонстрировали, что препараты «Пинпрамил» и «Мильбемакс» являются биоэквивалентными.

Ключевые слова: биоэквивалентность, фармакокинетика, мильбемицин оксим, празиквантел, собаки, кровь

Для цитирования: Абрамов С.В., Балышев А.В., Головин В.В., Кочетков П.П., Журавлева М.С., Виолин Б.В. Изучение биоэквивалентности ветеринарных препаратов «Пинпрамил» и «Мильбемакс» в организме собак. *Аграрная наука*. 2024; 379(2): 38–43 (in English). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-379-2-38-43>

© Абрамов С.В., Балышев А.В., Головин В.В., Кочетков П.П., Журавлева М.С., Виолин Б.В.

Study of bioequivalence of veterinary drugs “Pinpramil” and “Milbemax” in dogs

ABSTRACT

The article presents the results of studying the bioequivalence of the reproduced drug “Pinpramil” in comparison with the reference drug “Milbemax”. The experiments were conducted on 12 dogs, which were divided into two equal groups of 6 animals each. Dogs of one of the groups were given a reproduced drug, and animals of the other group were given a reference drug. The studied drugs were injected into the body of dogs once, individually, orally at a dose of the active substance, which corresponded to 0.5 mg of milbemycin oxime and 5 mg of praziquantel per 1 kg of body weight. After administration of the drugs, blood samples were taken from animals 14 times within 96 hours for subsequent production of serum, in which the content of praziquantel (including its active metabolite, trans-4-hydroxypraziquantel) and milbemycin oxime were determined by high-performance liquid chromatography. The obtained concentrations of these substances served as the basis for calculating their pharmacokinetic parameters in the body of dogs. The statistical analysis showed that the two-way confidence intervals for the C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ratios were in the range of 80–125%, and the C_{max}/AUC_{0-t} ratios were 75–133%. Thus, the research results have demonstrated that the drugs “Pinpramil” and “Milbemax” are bioequivalent.

Key words: bioequivalence, pharmacokinetics, milbemycin oxime, praziquantel, dogs, blood

For citation: Abramov S.V., Balyshv A.V., Golovin V.V., Kochetkov P.P., Zhuravleva M.S., Violin B.V. Study of bioequivalence of veterinary drugs “Pinpramil” and “Milbemax” in dogs. *Agrarian science*. 2024; 379(2): 38–43.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-379-2-38-43>

© Abramov S.V., Balyshv A.V., Golovin V.V., Kochetkov P.P., Zhuravleva M.S., Violin B.V.

Введение /Introduction

Гельминтозы плотоядных — заболевания, вызванные паразитическими червями-гельминтами. Ими заболевают как взрослые, так и молодые (щенки и котята) животные. Выделяемое большими особями в окружающую среду множество яиц паразитов может вызывать заражение даже у тех питомцев, которые никогда не покидали пределов квартиры, по причине заноса патогенов в дом на одежде и обуви. Кроме того, в настоящее время популярно объединение владельцев домашних питомцев в клубы (в том числе кинологические), что делает необходимым регулярное участие собак в выставках и соревнованиях, связано с перемещением животных по стране и за рубеж. В таких условиях хозяева вынуждены проводить комплекс профилактических мероприятий, включающий дегельминтизацию [1–3].

Уничтожение паразитических червей представляет собой сложную задачу, так как взрослые особи, а также их личинки, по-разному реагируют на различные противопаразитарные средства. Антигельминтные препараты могут содержать один активный компонент, предназначенный для уничтожения определённого класса червей, или же обладать комплексным действием на несколько видов паразитов, за счёт присутствия в их составе нескольких активных компонентов [4, 5].

Целью проведенной работы являлось изучение биоэквивалентности комплексных противопаразитарных препаратов-«Пинпрамил» (организация-производитель/разработчик ООО «ВИК — здоровье животных», Россия) и «Мильбемакс» (организация-производитель «Elanco France SAS», Франция). Препараты выпускают в форме таблеток для перорального применения, которые в качестве действующих веществ содержат мильбемицина оксим и празиквантел.

Мильбемицин оксим — макроциклический лактон, получаемый в результате ферментативной деятельности *Streptomyces hygroscopicus* var. *Aureolacrimosus*, активен в отношении личинок и имаго нематод, паразитирующих в желудочно-кишечном тракте собак, а также активен в отношении личинок нематоды *Dirofilaria immitis*. Механизм действия мильбемицина обусловлен повышением проницаемости клеточных мембран для ионов хлора (Cl), что приводит к гиперполяризации мембран клеток нервной и мышечной ткани, параличу и гибели паразита [6–8].

Празиквантел является ацилированным производным пиазин-изохинолина, обладает выраженным

действием против цестод и нематод. Повышая проницаемость клеточных мембран паразита для ионов кальция (Ca²⁺), вызывает деполяризацию мембран, сокращение мускулатуры и разрушение тегумента, что приводит к гибели паразита и способствует его выведению из организма животного. Празиквантел метаболизируется в организме до транс-4-гидрокси-празиквантела.

Одновременное использование двух действующих веществ с разным спектром и механизмом противопаразитарного действия в одной лекарственной форме, позволило создать универсальный комплексный препарат, который назначают собакам с лечебной и профилактической целью при нематодозах, цестодозах и смешанных нематодо-цестодозных инвазиях.

Исследования биоэквивалентности позволяют в достаточной степени оценить безопасность и эффективность нового препарата в сравнении с референтным препаратом, прошедшим полный комплекс клинико-доклинических исследований, что дает возможность избежать продолжительных и дорогостоящих экспериментов на животных, и оперативно вывести новый препарат на ветеринарный рынок. [9–12].

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Описанное в статье исследование было проведено в 2023 году. Для работы по принципу аналогов были сформированы две группы собак-метисов в возрасте 1–3 года, массой 18,8–22,8 кг, состоящие из 6 особей каждая. Собак содержали в приюте для домашних животных в Московской области.

Для экспериментов был применен параллельный дизайн исследований¹, что подразумевало под собой одновременное введение животным одной группы воспроизведенного препарата «Пинпрамил», собакам второй группы — референтного препарата «Мильбемакс».

Перед проведением опытов каждое животное взвешивали для расчета индивидуальной дозы препарата. Испытуемые препараты задавали собакам однократно, индивидуально, пероральным путем. Доза препаратов, которая была введена каждому животному, соответствовала 0,5 мг мильбемицина оксима и 5 мг празиквантела на 1 кг массы тела.

В опыте использовали таблетки пинпрамиля и мильбемакса, содержащие по __ мг мильбемицина оксима и __ мг празиквантела

Индивидуальные значения массы тела экспериментальных собак и полученные ими дозы действующих веществ препаратов указаны в таблице 1.

Отбор проб крови у собак осуществляли до введения препаратов (0 ч.) и через 15, 30, 45 минут и 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 96 часов после введения препаратов. На каждый срок отбор проб крови был произведен у 6 собак в каждой группе.

Кровь отбирали в одноразовые пробирки с активатором свёртывания. После образования сгустка и отделения сыворотки, пробы крови центрифугировали при 3500 об/мин в течение 5 минут. После этого сыворотку крови отбирали в пробирки типа «Eppendorf» в объеме не менее 1 мл, которые замораживали и транспортировали в термоконтейнере в замороженном состоянии в биоаналитическую лабораторию «БИОВИЗОР» (г. Москва).

В ходе исследования определяли концентрации действующих веществ препаратов в сыворотке крови собак.

Таблица 1. Масса тела собак и полученные ими дозы препаратов
Table 1. Body weight of dogs and doses of drugs received by them

№ животного	Пол	Масса тела, кг	Доза	
			(по мильбемицину), мг/гол	(по празиквантелу), мг/гол
«Мильбемакс»				
1	кобель	22,1	11,1	110,5
2	сука	21,5	10,8	107,5
3	кобель	20,3	10,2	101,5
4	кобель	20,1	10,1	100,5
5	сука	18,8	9,4	94,0
6	кобель	21,6	10,8	108,0
«Пинпрамил»				
7	сука	22,3	11,2	111,5
8	кобель	21,3	10,7	106,5
9	кобель	19,0	9,5	95,0
10	сука	19,3	9,7	96,5
11	кобель	22,4	11,2	112,0
12	кобель	22,8	11,4	114,0

¹ Приказ Минсельхоза РФ от 6 марта 2018 г. № 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения»

Для этого применяли валидированную методику количественного определения празиквантела, транс-4-гидроксипразиквантела и мильбемицина оксима в экстрактах образцов сыворотки крови животных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. С этой целью использовали хромато-масс-спектрометр Shimadzu LCMS-8050 (Япония). При валидации методики учитывали следующие показатели: линейность, степень извлечения, специфичность, прецизионность, правильность (точность), пределы количественного и качественного определения, допустимость разбавления, стабильность аналита и внутреннего стандарта.

Полученные концентрации празиквантела, транс-4-гидроксипразиквантела и мильбемицина оксима в сыворотке крови собак использовали для расчета их фармакокинетических параметров: период полувыведения действующего вещества ($T_{1/2}$), максимальную концентрацию действующего вещества (C_{max}), площадь под кривой «концентрация действующего вещества — время» в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала (AUC_{0-t}), площадь под кривой «концентрация действующего вещества — время» в интервале времени от 0 до ∞ ($AUC_{0-\infty}$), среднее время удержания вещества в системном кровотоке (MRT), соотношение $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$. Значения параметров C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ послужили основой для оценки биоэквивалентности исследованных препаратов.

Полученные в ходе исследования данные были статистически обработаны, что подразумевало под собой нахождение средних величин, относительных

Рис. 1. Динамика изменения концентрации празиквантела в сыворотке крови собак

Fig. 1. Dynamics of changes in the concentration of praziquantel in the blood serum of dogs

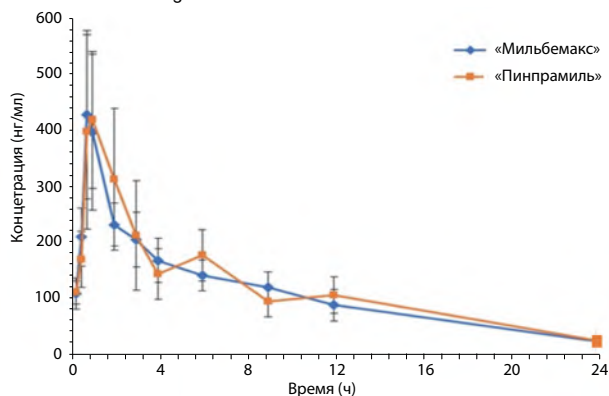


Рис. 2. Динамика изменения концентрации транс-4-гидроксипразиквантела в сыворотке крови собак

Fig. 2. Dynamics of changes in the concentration of trans-4-hydroxypraziquantel in the blood serum of dogs

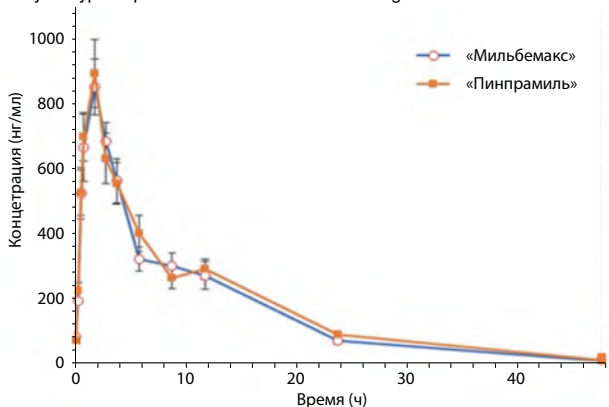


Таблица 2. Фармакокинетические параметры празиквантела
Table 2. Pharmacokinetic parameters of praziquantel

«Пинпрамил»		
Параметр	Среднее значение	RSD, %
$T_{1/2}$, ч	6,79	20,4
C_{max} , нг/мл	531,54	14,4
AUC_{0-t} , нг/мл·ч	2866,70	12,1
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	3122,17	13,5
$AUMC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	29 848,09	23,1
MRT, ч	9,47	11,0
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	0,92	2,9
«Мильбемакс»		
Параметр	Среднее значение	RSD, %
$T_{1/2}$, ч	6,45	14,4
C_{max} , нг/мл	466,74	21,3
AUC_{0-t} , нг/мл·ч	2657,28	8,3
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	2885,36	5,4
$AUMC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	26 981,08	8,5
MRT, ч	9,39	11,7
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	0,92	3,0

стандартных отклонений от средних и стандартных ошибок в программе Microsoft Excel. Фармакокинетические параметры были рассчитаны в программе PKSolver (надстройка для Microsoft Excel) с применением некомпартментной (бескамерной) модели распределения действующих веществ препаратов «Пинпрамил» и «Мильбемакс» в организме животных.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Результаты изучения содержания празиквантела и транс-4-гидроксипразиквантела в сыворотке крови собак

На основании полученных данных установлено, что празиквантел быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и его обнаруживают в сыворотке крови собак уже спустя 15 минут после введения, как воспроизведенного, так и референтного препаратов.

Для воспроизведенного препарата «Пинпрамил» пик концентрации празиквантела в крови был достигнут через 0,75–2 часа после введения, при этом максимальный его уровень находился в диапазоне 413,32–607,26 нг/мл. Постепенно в течение двух суток содержание празиквантела в сыворотке крови уменьшалось и через 48 часов было ниже предела количественного определения методики (5 нг/мл).

Похожую картину наблюдали после введения референтного препарата «Мильбемакс»: концентрация празиквантела достигала максимума к 0,75–1 часу после введения и находилась в диапазоне 359,18–594,31 нг/мл. Далее его содержание в сыворотке крови собак постепенно снижалось и к 48 часам также было ниже предела количественного определения методики (5 нг/мл) (НПКО).

График изменения концентрации празиквантела в крови собак представлен на рисунке 1.

Полученные значения концентрации празиквантела в крови позволили рассчитать его фармакокинетические параметры, которые представлены в таблице 2.

В ходе исследования были получены данные о том, что празиквантел быстро метаболизируется до транс-4-гидроксипразиквантела, который обнаруживают в крови спустя 15 минут после введения препарата.

Для воспроизведенного препарата «Пинпрамил» максимум концентрации транс-4-гидроксипразиквантела в крови был достигнут через 1–3 часа после введения препарата, при этом максимальный его уровень находился в диапазоне 725,56–1 171,87 нг/мл. Далее содержание аналита снижалось и к 72 часам не превышало НПКО. В случае референтного препарата «Мильбемакс», уровень транс-4-гидроксипразиквантела достигал

Таблица 3. Фармакокинетические параметры транс-4-гидроксипразиквантела

Table 3. Pharmacokinetic parameters of trans-4-hydroxypraziquantel

«Пинпрамил для собак»		
Параметр	Среднее значение	RSD, %
$T_{1/2}$, ч	7,53	7,9
C_{max} , нг/мл	947,35	19,5
AUC_{0-t} , нг/мл·ч	8703,71	8,0
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	8813,92	8,0
$AUMC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	97 749,74	11,3
MRT, ч	0,99	0,4
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	0,92	2,9
«Мильбемакс»		
Параметр	Среднее значение	RSD, %
$T_{1/2}$, ч	6,98	20,3
C_{max} , нг/мл	920,63	13,0
AUC_{0-t} , нг/мл·ч	8004,16	10,9
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	8144,11	9,8
$AUMC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	84 299,86	20,2
MRT, ч	10,31	14,4
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	0,98	1,5

максимума к 1–3 часам после введения препарата и находился в диапазоне 707,31–1046,70 нг/мл. Далее концентрация метаболита в сыворотке крови собак снижалась и к 72 часам не превышала НПКО методики.

Сравнительный график изменения уровня транс-4-гидроксипразиквантела в крови собак представлен на рисунке 2.

На основании значений концентраций транс-4-гидроксипразиквантела в сыворотке крови собак были рассчитаны его фармакокинетические параметры, которые представлены в таблице 3.

Результаты изучения содержания мильбемицина оксима в сыворотке крови собак

Полученные данные свидетельствуют о том, что мильбемицин оксим быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и его обнаруживают в сыворотке крови собак спустя 0,25 ч после однократного применения изучаемых препаратов.

Для воспроизведенного препарата «Пинпрамил» максимум концентрации мильбемицина оксима в крови был достигнут через 1–4 часа после перорального введения, при этом максимальный его уровень находился в диапазоне 146,95–200,10 нг/мл. Затем содержание этого анализита в сыворотке крови уменьшалось, но оставалось выше НПКО методики (>3 нг/мл) через 96 часов (4,098–9,583 нг/мл).

Рис. 3. Динамика изменения концентрации мильбемицина оксима в сыворотке крови собак

Fig. 3. Dynamics of changes in the concentration of milbemycin oxime in the blood serum of dogs

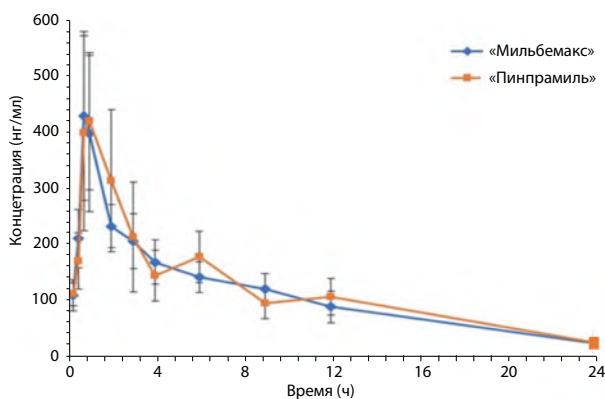


Таблица 4. Фармакокинетические параметры мильбемицина оксима

Table 4. Pharmacokinetic parameters of milbemycin oxime

«Пинпрамил для собак»		
Параметр	Среднее значение	RSD, %
$T_{1/2}$, ч	29,59	32,2
C_{max} , нг/мл	177,671	13,1
AUC_{0-t} , нг/мл·ч	2651,35	15,0
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	2920,80	15,8
$AUMC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	113 728,38	27,1
MRT, ч	38,52	14,2
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	0,91	4,2
«Мильбемакс»		
Параметр	Среднее значение	RSD, %
$T_{1/2}$, ч	30,30	18,5
C_{max} , нг/мл	186,72	16,8
AUC_{0-t} , нг/мл·ч	3004,98	12,8
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	3374,82	13,2
$AUMC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	143 263,39	22,3
MRT, ч	42,18	13,5
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	0,89	4,2

Схожую картину наблюдали после введения референтного препарата «Мильбемакс»: концентрация мильбемицина оксима достигала максимума к 1–4 часам после введения препарата и находилась в диапазоне 144,498–230,568 нг/мл. Далее уровень этого вещества снижался и к 96 часам находился в диапазоне от 5,299 до 11,381 нг/мл.

Сравнительный график изменения концентрации мильбемицина оксима в крови собак представлен на рисунке 3.

Фармакокинетические параметры мильбемицина оксима, которые были рассчитаны на основе полученных значений его концентраций в сыворотке крови собак, представлены в таблице 4.

Наличие/отсутствие биоэквивалентность между воспроизведенным препаратом Пинпрамил и препаратом сравнения Мильбемакс, отобранном для исследований по лекарственной форме и содержанию действующих веществ, оценивали в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза (решение №85 Совета Евразийской экономической комиссии). Биоэквивалентность препаратов оценивали на основе предположения о логнормальном распределении измеренных величин C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ и $C_{max}/AUC_{(0-t)}$.

Результаты вычисления доверительных интервалов для отношений фармакокинетических параметров действующих веществ представлены в таблицах 5–7.

Для празиквантела, транс-4-гидроксипразиквантела и мильбемицина оксима двусторонние доверительные интервалы для отношений C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ находились в пределах 80–125%, а отношений C_{max}/AUC_{0-t} — в

Таблица 5. Сравнение фармакокинетических параметров празиквантела после применения препаратов «Мильбемакс (М)» и «Пинпрамил (П)»

Table 5. Comparison of pharmacokinetic parameters of praziquantel after the use of «Milbemax (M)» and «Pinpramil (P)»

Доверительный интервал отношений фармакокинетических параметров препаратов X(П)/X(М)					
отношение:	среднее	min	max	min, %	max, %
$C_{max}(П)/C_{max}(М)$	1,150	0,948	1,396	82,4	121,4
$AUC_{0-t}(П)/AUC_{0-t}(М)$	1,076	0,967	1,196	89,9	111,2
$AUC_{0-\infty}(П)/AUC_{0-\infty}(М)$	1,075	0,967	1,195	90,0	111,2
$C_{max}/AUC_{0-t}(П)/C_{max}/AUC_{0-t}(М)$	1,070	0,881	1,299	82,4	121,4

Таблица 6. Сравнение фармакокинетических параметров транс-4-гидроксипразиквантела после применения препаратов «Мильбемакс (М)» и «Пинпрамил (П)»

Table 6. Comparison of pharmacokinetic parameters of trans-4-hydroxypraziquantel after the use of "Milbemax (M)" and "Pinpramil (P)"

Доверительный интервал отношений фармакокинетических параметров препаратов Х(П)/Х(М)					
отношение:	среднее	min	max	min, %	max, %
C _{max} (П)/C _{max} (М)	1,020	0,853	1,220	83,6	119,6
AUC _{0-t} (П)/AUC _{0-t} (М)	1,090	0,987	1,204	90,5	110,5
AUC _{0-∞} (П)/AUC _{0-∞} (М)	1,084	0,988	1,189	91,1	109,7
C _{max} /AUC _{0-t} (П)/C _{max} /AUC _{0-t} (М)	0,936	0,785	1,117	83,8	119,3

Таблица 7. Сравнение фармакокинетических параметров мильбемицина оксима после применения препаратов «Мильбемакс (М)» и «Пинпрамил (П)»

Table 7. Comparison of pharmacokinetic parameters of milbemycin oxime after the use of "Milbemax (M)" and "Pinpramil (P)"

Доверительный интервал отношений фармакокинетических параметров препаратов Х(П)/Х(М)					
отношение:	среднее	min	max	min, %	max, %
C _{max} (П)/C _{max} (М)	0,956	0,815	1,121	85,2	117,3
AUC _{0-t} (П)/AUC _{0-t} (М)	0,881	0,757	1,024	86,0	116,3
AUC _{0-∞} (П)/AUC _{0-∞} (М)	0,864	0,738	1,010	85,5	117,0
C _{max} /AUC _{0-t} (П)/C _{max} /AUC _{0-t} (М)	1,085	0,939	1,253	86,6	115,5

All authors bear responsibility for the work and presented data.

All authors made an equal contribution to the work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

пределах 75–133%. Таким образом, проведенное исследование показало, что препараты «Мильбемакс» и «Пинпрамил» являются биоэквивалентными.

Выводы/Conclusion

Результаты изучения сравнительной фармакокинетики воспроизведенного препарата «Пинпрамил для собак» и референтного препарата «Мильбемакс» в организме собак продемонстрировали, что они являются фармацевтически эквивалентными. Доказательством этому послужило то, что двусторонние доверительные интервалы для отношений C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} находились в диапазоне 80-125%, а отношений C_{max}/AUC_{0-t} — в диапазоне 75-133%.

Подводя итог проведенной научно-исследовательской работе, можно сделать вывод, что биофармацевтические свойства препарата «Пинпрамил для собак» сопоставимы с аналогичными свойствами «Мильбемакса», который ранее был зарегистрирован в РФ на основании результатов доклинических и клинических исследований, подтвердивших его качество, эффективность и безопасность. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанный в рамках импортозамещения отечественный препарат «Пинпрамил для собак» обладает аналогичной с референтным препаратом безопасностью и терапевтической эффективностью, что позволяет рекомендовать его для лечения и профилактики гельминтозов собак.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные.

Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Трунова С.А., Нурмагомедова С.Г., Тутунова Р.М. Возрастная динамика заражения собак гельминтами в равнинном поясе Дагестана. *Ветеринарная патология*. 2023; 22(1): 63–70. <https://doi.org/10.23947/1682-5616-2023-22-63-70>
- Попов А.П., Косьяев Н.И., Никитина А.П. Гельминты собак Чувашской Республики. *Перспективные технологии и инновации в АПК в условиях цифровизации. Материалы II Международной научно-практической конференции*. Чебоксары: Чувашский государственный аграрный университет. 2023; 316–317. <https://elibrary.ru/jvtvvs>
- Макарова Д.И., Лунева Н.А. Факторы, влияющие на инвазирование собак. *Теория и практика современной аграрной науки. Сборник VI Национальной (Всероссийской) научной конференции с международным участием*. Новосибирск: Золотой колос. 2023; 1124–1126. <https://elibrary.ru/fynddr>
- Тимербаева Р.Р., Бектемирова М.Р., Латыпов Д.Г. Гельминтозы плотоядных животных Советского района г. Казани. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2018; (4): 186–190. <https://elibrary.ru/pjtyrp>
- Линовицкая А.А., Сайтанов Э.О., Концевая С.Ю. Зоонозы плотоядных животных и человека на территории города Коломны Московской области. Исследование эффективности препарата «Мильбемакс». *Вестник Рязанского государственного агротехнологического университета им. П.А. Костычева*. 2019; (1): 44–51. <https://elibrary.ru/dlraqp>
- Виолин Б.В., Верещагина Д.А. Терапевтическая эффективность применения антигельминтного препарата на основе мепендазола/празиквантела для лечения гельминтозов собак. *Ветеринарный врач*. 2006; (2): 32–33. <https://elibrary.ru/jxcqyz>
- Поносов С.В., Попцова С.В. Применение различных комплексных антигельминтных препаратов для собак. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2019; (6): 226–228. <https://elibrary.ru/cterhe>
- Оробец В.А., Севостьянова О.И., Заиченко И.В., Мукасеев С.В., Зейналов О.А. Эффективность нового антигельминтного препарата Supramil® (таблетки при кишечных гельминтозах собак и кошек). *Российский ветеринарный журнал*. 2022; (2): 30–41. <https://doi.org/10.32416/2500-4379-2022-2-30-41>

REFERENCES

- Trunova S.A., Nurmagomedova S.G., Tutunova R.M. Age Dynamics of Helminth Infestations in Dogs in the Plain Belt of Dagestan. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2023; 22(1): 63–70 (in Russian). <https://doi.org/10.23947/1682-5616-2023-22-63-70>
- Popov A.P., Kosyaev N.I., Nikitina A.P. Helminths of dogs in the Chuvash Republic. *Promising technologies and innovations in the agro-industrial complex in the context of digitalization. Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference*. Cheboksary: Chuvash State Agrarian University. 2023; 316–317 (in Russian). <https://elibrary.ru/jvtvvs>
- Makarova D.I., Luneva N.A. Factors influencing the invasion of dogs. *Theory and practice of modern agricultural science. Collection of the VI national (All-Russian) scientific conference with international participation*. Novosibirsk: Zolotoy kolos. 2023; 1124–1126 (in Russian). <https://elibrary.ru/fynddr>
- Timerbayeva R.R., Bektemirova M. R., Latypov D.G. Helminthoses of carnivores of Soviet g.'s region of Kazan. *Scientific Notes Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine*. 2018; (4): 186–190 (in Russian). <https://elibrary.ru/pjtyrp>
- Linovitskaya A.A., Saythanov E.O., Kontsevaya S.Yu. Zoonosis of plastic animals and persons on the territory of the city Kolomna Moscow region. study of the effectiveness of the "Milbemax" preparation. *Herald of Rязan State Agrotechnological University named after P.A. Kostychev*. 2019; (1): 44–51 (in Russian). <https://elibrary.ru/dlraqp>
- Violin B.V., Vereshchagina D.A. Therapeutic efficacy of an anthelmintic drug based on mebendazole/praziquantel for the treatment of helminthiasis in dogs. *The Veterinarny Vrach*. 2006; (2): 32–33 (in Russian). <https://elibrary.ru/jxcqyz>
- Ponosov S.V., Poptsova S.V. Application of various complex anthelmintic preparations for dogs. *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2019; (6): 226–228 (in Russian). <https://elibrary.ru/cterhe>
- Orobets V.A., Sevostyanova O.I., Zaichenko I.V., Mukaseev S.V., Zeynalov O.A. Efficacy of the new anthelmintic drug "Supramil®" (tablets in intestinal helminthiasis of dogs and cats). *Russian Veterinary Journal*. 2022; (2): 30–41 (in Russian). <https://doi.org/10.32416/2500-4379-2022-2-30-41>

9. Арисов М.В., Абрамов В.Е., Балышев А.В., Демин А.И. Особенности фармакокинетики действующих веществ препарата «Гельминтал» (сироп). *Ветеринария, зоотехния и биотехнология*. 2016; (12): 43–47. <https://elibrary.ru/xikebx>

10. Оробец В.А., Мукасеев С.В., Зейналов О.А. Токсикологическая оценка антигельминтного препарата Supramil® (таблетки для собак и кошек). *Ветеринария*. 2022; (6): 55–62. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.6.55-62>

11. Шинкаренко А.Н., Каменов К.С., Мукасеев С.В., Зейналов О.А. Оценка эффективности нового антигельминтного препарата Supramil® (таблетки для профилактики дирофиляриоза собак). *Российский ветеринарный журнал*. 2022; (3–4): 31–35. <https://doi.org/10.32416/2500-4379-2022-3-4-31-35>

12. Понамарев В.С., Лунегов А.М. Релевантные дизайны исследования на биоэквивалентность лекарственных средств для ветеринарного применения. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. 2021; (2): 81–84. <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2021.2.81>

13. Понамарев В.С. Менеджмент качества при оценке биоэквивалентности: проблемы и перспективы. *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. 2022; (2): 98–101. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2022.2.98>

14. Давыдова К.С., Шохин И.Е., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в современной фармацевтической практике. *Вісник фармації*. 2010; (3): 66–68. <https://elibrary.ru/txunsb>

15. Соколов А.В. и др. Фармакокинетический подход в вопросе о взаимозаменяемости лекарственных средств. *Биомедицина*. 2015; 1(3): 43–51. <https://elibrary.ru/vctped>

9. Arisov M.V., Abramov V.E., Balyshev A.V., Demin A.I. Pharmacokinetic features of active ingredients of "Gelmintal" (syrup). *Veterinary, Zootechnics and Biotechnology*. 2016; (12): 43–47 (in Russian). <https://elibrary.ru/xikebx>

10. Orobets V.A., Mukaseev S.V., Zeynalov O.A. Toxicological evaluation of an anthelmintic drug for dogs and cats "Supramil®" tablets. *Veterinary medicine*. 2022; (6): 55–62 (in Russian). <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.6.55-62>

11. Shinkarenko A.N., Kamenov K.S., Mukaseev S.V., Zeynalov O.A. Evaluation of a preventive efficacy for a new anthelmintic drug "Supramil®" (tablets regarding heartworm disease in dogs). *Russian Veterinary Journal*. 2022; (3–4): 31–35 (in Russian). <https://doi.org/10.32416/2500-4379-2022-3-4-31-35>

12. Ponamarev V.S., Lunegov A.M. Relevant bioequivalence study designs of medicinal products for veterinary use. *Issues of Legal Regulation in Veterinary Medicine*. 2021; (2): 81–84 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2021.2.81>

13. Ponamarev V.S. Quality management in bioequivalence assessment: problems and prospects. *Legal regulation in veterinary medicine*. 2022; (2): 98–101 (in Russian). <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2022.2.98>

14. Davydova K.S., Shokhin I.E., Ramenskaya G.V., Kukes V.G. Ways to establish equivalence of multisource drugs in current pharmaceutical practice. *News of Pharmacy*. 2010; (3): 66–68 (in Russian). <https://elibrary.ru/txunsb>

15. Sokolov A.V. et al. Pharmacokinetic approach to the question of interchangeability of drugs. *Journal Biomed*. 2015; 1(3): 43–51 (in Russian). <https://elibrary.ru/vctped>

ОБ АВТОРАХ

Сергей Владиславович Абрамов¹

кандидат ветеринарных наук
120.net@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9445-4577>

Андрей Владимирович Балышев²

кандидат биологических наук
bav898@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9186-2671>

Вячеслав Викторович Головин¹

кандидат биологических наук
v.golovin@biovizor.ru
<https://orcid.org/0009-0001-5123-9068>

Павел Павлович Кочетков¹

руководитель лаборатории
pkochetkov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6688-5540>

Мария Спартаковна Журавлева¹

кандидат ветеринарных наук
anama09@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0009-6121-8525>

Борис Викторович Виолин³

кандидат ветеринарных наук
b_viol@yahoo.com

¹ООО «БИОВИЗОР»,

ул. Нагорная, 3А, Москва, 117186, Россия

²Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясо-молочной продукции, ул. им. Рокоссовского, 6, Волгоград, 400131, Россия

³Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук, Рязанский пр-т, 24, корп. 1, Москва, 109428, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Sergei Vladislavovich Abramov¹

Candidate of Veterinary Sciences
120.net@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9445-4577>

Andrey Vladimirovich Balyshev²

Candidate of Biological Sciences
bav898@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9186-2671>

Vyacheslav Viktorovich Golovin¹

Candidate of Biological Sciences
v.golovin@biovizor.ru
<https://orcid.org/0009-0001-5123-9068>

Pavel Pavlovich Kochetkov¹

Head of Laboratory
pkochetkov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6688-5540>

Maria Spartakovna Zhuravleva¹

Candidate of Veterinary Sciences
anama09@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0009-6121-8525>

Boris Viktorovich Violin³

Candidate of Veterinary Sciences
b_viol@yahoo.com

¹"BIOVIZOR" LLC

3A Nagornaya Str., Moscow, 117186, Russia

²The Volga region research institute of manufacture and processing of meat-and-milk production, 6 Rokossovskiy Str., Volgograd, 400131, Russia

³Federal Scientific Centre VIEV, 24/1 Ryazansky Prospekt, Moscow, 109428, Russia