

УДК 619:615.033

Научная статья

DOI: 10.32634/0869-8155-2024-383-6-33-38

В. В. Головин¹ ✉

С. В. Абрамов²

А. В. Балышев²

П. П. Кочетков¹

Б. В. Виолин³

¹ ООО «Биовизор», Москва, Россия

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

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

✉ v.golovin@biovizor.ru

Поступила в редакцию:
01.04.2024

Одобрена после рецензирования:
15.05.2024

Принята к публикации:
30.05.2024

Research article

DOI: 10.32634/0869-8155-2024-383-6-33-38

Vyacheslav V. Golovin¹ ✉

Sergey V. Abramov²

Andrey V. Balyshchev²

Pavel P. Kochetkov¹

Boris V. Violin³

¹ LLC "Biovizor", Moscow, Russia

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

³ Federal Scientific Centre VIEV, Moscow, Russia

✉ v.golovin@biovizor.ru

Received by the editorial office:
01.04.2024

Accepted in revised:
15.05.2024

Accepted for publication:
30.05.2024

Изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов для ветеринарного применения «Авекардит» и «Ветмедин S» в организме собак

РЕЗЮМЕ

В рамках данной статьи отражены результаты фармакокинетического сопоставления воспроизводимого препарата на основе пимобендана «Авекардит» с препаратом сравнения «Ветмедин S» при применении собакам. В эксперименте использовали последовательный дизайн исследования. Была сформирована группа экспериментальных собак, состоящая из семи голов (шесть основных, одно запасное животное). Отбор крови проводили до введения и через 10, 20, 40 мин.; 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч. после введения препаратов. Ключевые параметры, оцениваемые в процессе исследования: максимальная концентрация (C_{max}) и время ее достижения, площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) действующего вещества препаратов в сыворотке крови собак. В статье описаны основные этапы эксперимента, реактивы и стандартные образцы, процесс пробоподготовки образцов сыворотки крови и ВЭЖХ-МС/МС-анализ, представлены результаты исследования биоэквивалентности препаратов «Авекардит» и «Ветмедин S».

Время достижения максимальной концентрации пимобендана (T_{max}) в сыворотке крови в среднем составило 0,67–1 ч. для препарата «Авекардит», 1–1,5 ч. для препарата «Ветмедин S».

Максимальные сывороточные концентрации (C_{max}) пимобендана находились в диапазоне 53,995–62,873 нг/мл для исследуемого препарата и 49,956–61,108 нг/мл для референтного препарата. 90% доверительные интервалы соотношений $C_{max}T/C_{max}R$ и $AUC_{0-t}/AUC_{0-t}R$ пимобендана находились в пределах диапазона 80–125%. Полученные результаты научно-исследовательской работы с научной точки зрения являются достаточным основанием для признания фармакокинетической эквивалентности воспроизведенного препарата референтному.

Ключевые слова: пимобендан, кардиология, собаки, воспроизведенный препарат, биоэквивалентность, фармакокинетика, кровь

Для цитирования: Головин В. В., Абрамов С. В., Балышев А. В., Кочетков П. П., Виолин Б. В. Изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов для ветеринарного применения «Авекардит» и «Ветмедин S» в организме собак. *Аграрная наука*. 2024; 383(6): 33–38.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-383-6-33-38>

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

Study of the bioequivalence of drugs for veterinary use “Avecardit” and “Vetmedin S” in the body of dogs

ABSTRACT

This article reflects the results of a pharmacokinetic comparison of the reproducible drug based on pimobendan “Avecardit” with the reference drug “Vetmedin S” when used in dogs. The experiment used a sequential study design. A group of experimental dogs was formed, consisting of 7 animals (6 main and 1 reserve animal). Blood sampling was carried out before administration and after 10, 20, 40 min; 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hours after drug administration. Key parameters assessed during the study: maximum concentration (C_{max}) and time to reach it, area under the concentration-time curve (AUC) of the active substance of the drug in the blood serum of dogs. The article describes the main stages of the experiment, reagents and standard samples, the process of sample preparation of blood serum samples and HPLC-MS/MS analysis, and presents the results of a study of the bioequivalence of the drugs “Avecardit” and “Vetmedin S”.

The time to reach the maximum concentration of pimobendan (T_{max}) in the blood serum averaged 0.67–1 hour for the drug “Avecardit”, 1–1.5 hours for the drug “Vetmedin S”.

Maximum blood serum concentrations (C_{max}) of pimobendan were in the range of 53,995–62,873 ng/ml for the study drug and 49,956–61,108 ng/ml for the reference drug. The 90% confidence intervals for the $C_{max}T/C_{max}R$ and $AUC_{0-t}/AUC_{0-t}R$ ratios of pimobendan were within the range of 80–125%. The obtained results of the research work, from a scientific point of view, are a sufficient basis for recognizing the pharmacokinetic equivalence of the reproduced drug to the reference one.

Key words: pimobendan, cardiology, dogs, generic drug, bioequivalence, pharmacokinetics, blood

For citation: Golovin V.V., Abramov S.V., Balyshchev A.V., Kochetkov P.P., Violin B.V. Study of the bioequivalence of drugs for veterinary use “Avecardit” and “Vetmedin S” in the body of dogs. *Agrarian science*. 2024; 383(6): 33–38 (in Russian).

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-383-6-33-38>

© Golovin V.V., Abramov S.V., Balyshchev A.V., Kochetkov P.P., Violin B.V.

Введение/Introduction

В настоящее время ветеринарная фармацевтическая наука в первую очередь нацелена на непрерывный поиск новых перспективных соединений с высокой фармакологической активностью и заданными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Как правило, этот путь очень длительный и занимает многие годы, поэтому для быстрого вывода на рынок уже известных и высокоэффективных молекул, особенно в рамках импортозамещения, используется подход создания отечественной лекарственной формы (дженерика) и подтверждение его эффективности и безопасности на основании изучения биоэквивалентности в сравнении с референтным препаратом, уже зарегистрированным в России [1–4]. Соответствие воспроизведенных лекарственных средств оригинальному препарату доказывают прежде всего на основании фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности по ряду фармакокинетических параметров действующих веществ препаратов, таких как уровень и скорость всасывания, распределения и выведения из организма [5, 6].

В ветеринарной терапевтической практике для лечения кардиопатологий у мелких домашних животных широко востребованы препараты на основе пимобендана [7, 8]. Это связано с положительным инотропным (увеличение силы сердечных сокращений) и вазодилатирующим (сосудорасширяющим) действием пимобендана. Пимобендан — производное бензимидазол-пиридазинона, в организме метаболизируется до о-десметил-пимобендана [9].

Согласно литературным данным, у собак пимобендан проявляет положительные инотропные и вазодилатирующие свойства через 1 ч. после приема внутрь, в то время как о-десметил-пимобендан оказывает сердечно-сосудистое действие в течение 8–12 ч. после введения¹. Положительный инотропный эффект действующего вещества обусловлен повышением чувствительности волокон сердечной мышцы к кальцию, а вазодилатирующий эффект связан с ингибированием активности фосфодиэстеразы III.

Анализ результатов клинических исследований показал, что применение препаратов на основе пимобендана обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами лечения по уровню эффективности и отсутствию побочных эффектов. Назначение пимобендана в составе терапии значительно улучшает качество и продолжительность жизни собак с наследственными, а также приобретенными кардиологическими патологиями [10–14].

К числу препаратов на основе пимобендана относят разработанный в Российской фармацевтической компании ООО «ВИК — здоровье животных» лекарственный препарат «Авекардит» (далее — воспроизведенный препарат), а также препарат «Ветмедин S», (далее — референтный препарат), производимый компанией Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH (Германия). Препараты «Авекардит» и «Ветмедин S» применяют собакам для лечения сердечной недостаточности, вызванной дилатационной кардиомиопатией, недостаточностью двух- или трехстворчатого клапана, с выраженными

клиническими проявлениями: кашлем, одышкой, обмороками, понижением активности, непереносимостью физических нагрузок или асцитом [15].

Референтный и воспроизведенный препараты выпускают в форме таблеток. Препараты «Ветмедин S» и «Авекардит» в зависимости от массы таблетки содержат в качестве действующего вещества 1,25 мг, 5 мг и 10 мг пимобендана.

Ввиду того что целевым видом для данных лекарственных препаратов являются собаки, изучение фармакокинетической биоэквивалентности препаратов «Ветмедин S» и «Авекардит» было проведено на этой целевой группе животных.

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Эксперимент был проведен на 7 клинически здоровых собаках-метисах (1 сука, 6 кобелей) возраста 2–3 года массой 21,4–25 кг. За 15 дней до и во время опыта собаки не получали никаких лекарственных средств, кроме исследуемых препаратов. За 8 часов до введения препаратов и в течение 2 ч. после введения животным ограничивали доступ к корму, воду собаки получали вволю. Во время исследования соблюдали принципы гуманного отношения к экспериментальным животным².

Для эксперимента был применен последовательный дизайн исследований, что соответствует требованиям законодательства в части исследования биоэквивалентности³.

Препараты вводили собакам пероральным путем, однократно, индивидуально в максимальной терапевтической дозе — 0,6 мг пимобендана на 1 кг массы животного. Интервал между введениями референтного и воспроизведенного лекарственных препаратов животным составлял 48 ч. Выбор такого промежутка времени был обусловлен требованиями нормативного документа, регламентирующего правила проведения исследований биоэквивалентности². Согласно этим правилам, период между введениями референтного и воспроизведенного препаратов группе животных должен быть не менее шестикратного периода полувыведения действующего вещества и его метаболитов. В случае с пимобенданом: период его полувыведения из организма животных не превышает 2 ч. Таким образом, временной промежуток между введениями препаратов «Авекардит» и «Ветмедин S» при применении последовательного дизайна не должен быть меньше 12 ч.

Отбор крови проводили до введения препаратов и через 10, 20, 40 мин.; 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч. — после введения. Образцы отбирали в промаркированные одноразовые пробирки с активатором свертывания. Сразу после получения кровь центрифугировали и отделяли сыворотку. В биоаналитическую лабораторию «Биовизор» (г. Москва) сыворотку транспортировали в термоконтейнере. Образцы сыворотки крови собак до анализа хранили в замороженном виде в промаркированных шифром пробы пробирках типа Eppendorf при температуре минус 20 ± 4 °C.

В процессе исследования определяли концентрации действующего вещества препаратов и его метаболита

¹ Papich M.G., Saunders V.B. Pimobendan in the saunders handbook of veterinary drugs. 4th ed. 2016; 638–640.

² Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123) [рус., англ.]. Страсбург. 18.03.1986.

³ Приказ Минсельхоза 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». <https://fsvps.gov.ru/ru/fsvps/laws/5823.html>

в сыворотке крови собак. На основании полученных результатов осуществляли расчет фармакокинетических параметров действующего вещества в организме собак и производили оценку биоэквивалентности препаратов. В исследовании использовали стандартные образцы пимобендана CAS Number: 74150-27-9, кат. № P447500, чистота 99,03% (TRC Canada), о-десметил-пимобендана, CAS Number: 108381-22-2, чистота 92,56 (Россия). В качестве внутреннего стандарта при определении пимобендана и его метаболита использовали стандартный образец фенобендазола сульфата CAS Number: 54029-20-8, кат. № 32544, чистота 99,9% (Sigma Aldrich).

Для проведения операций пробоподготовки использовали химические реактивы квалификации «хч» и «осч», для выполнения хромато-масс-спектрометрического анализа — органические растворители квалификации «для LCMS» и деионизированную воду, полученную с помощью системы очистки воды Millipore Direct-Q 5 UV Smart (Франция).

Концентрацию пимобендана и о-десметил-пимобендана определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-8060 (Япония). Использованный в работе метод анализа был валидирован согласно требованиям международных нормативных документов⁴. Методика была валидирована по показателям: линейность, матричный эффект, степень извлечения, специфичность, селективность, эффект переноса, прецизионность, правильность, наименьший предел количественного определения, допустимость разбавления, стабильность анализов и внутреннего стандарта.

Полученные концентрации пимобендана и о-десметил-пимобендана 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 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$.

Наличие (отсутствие) биоэквивалентности между воспроизведенным препаратом и референтным препаратом, отобранным для исследований по лекарственной форме и содержанию действующего вещества, оценивали в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза⁵. Биоэквивалентность препаратов оценивали на основе предположения о логнормальном распределении измеренных величин C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ и $C_{max}/AUC_{(0-t)}$. Диапазон линейности методики соответствовал диапазонам концентраций действующего вещества и его метаболита в сыворотке крови собак после введения воспроизведенного и референтного препаратов.

Статистическую обработку полученных индивидуальных данных проводили стандартными методами с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (США). Расчеты фармакокинетических параметров были выполнены с использованием ПО PKSolver 2.0 (надстройка для Microsoft Excel) с применением

некомпарментальной (бескамерной) модели распределения действующего вещества исследуемых препаратов. Рисунки были выполнены с использованием программ Shimadzu LabSolutions (Realtime Analysis, Postrun Analysis, Quant Browser) v.5.99 SP2 и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

На основании полученных данных установлено, что пимобендан быстро всасывается и обнаруживается в сыворотке крови собак спустя 10 мин. у всех собак после введения референтного препарата и у большинства животных, которым вводили воспроизведенный препарат.

T_{max} пимобендана для референтного препарата составила от 1 до 1,5 ч. после введения, при этом максимальные концентрации пимобендана находились в диапазоне 49,956–61,108 нг/мл. Далее его содержание в сыворотке крови собак постепенно снижалось, и спустя 8 ч. у всех испытуемых животных было ниже предела количественного определения методики (1 нг/мл) (НПКО).

Для воспроизведенного препарата «Авекардит» пик концентрации пимобендана в крови был достигнут через 0,67–1 ч. Максимальные концентрации пимобендана находились в диапазоне 53,995–62,873 нг/мл. В дальнейшем содержание пимобендана в сыворотке крови уменьшалось. Так, концентрации пимобендана не превышали НПКО методики через 6 ч. у 4 собак, у 2 собак — через 8 ч.

График изменения концентраций пимобендана в сыворотке крови собак представлен на рисунке 1.

Полученные значения концентрации пимобендана в сыворотке крови позволили рассчитать его фармакокинетические параметры, которые представлены в таблице 1.

Рис. 1. Динамика изменения концентрации пимобендана

Fig. 1. Dynamics of changes in the concentration of pimobendan

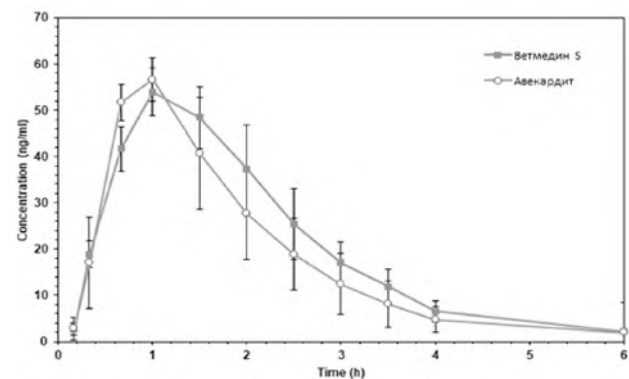


Таблица 1. Фармакокинетические параметры пимобендана

Table 1. Pharmacokinetic parameters of pimobendan

Параметр	«Ветмедин S»		«Авекардит»	
	Среднее значение	RSD, %	Среднее значение	RSD, %
$T_{1/2}$, ч	0,87	11	0,80	19,2
T_{max} , ч	1,17	22,1	0,89	19,1
C_{max} , нг/мл	54,949	7,5	57,955	5,5
AUC_{0-t} , нг/мл·ч	119,45	16,2	103,73	23,6
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	122,76	15,4	107,08	23,4
$AUMC_{0-\infty}$, нг/мл·ч ²	242,71	24,2	188,91	38,2
MRT, ч	1,95	10,7	1,71	15,8
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$	0,97	1,1	0,97	1,3

⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 (21 July 2011).

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 (ред. от 15.02.2023) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

В ходе исследования были получены данные о том, что пимобендан метаболизируется до о-десметил-пимобендана. Для воспроизведенного препарата «Авекардит» в сыворотке крови собак максимальные концентрации о-десметил-пимобендана были отмечены через 1–1,5 ч. после введения и находились в диапазоне 47,245–60,327 нг/мл. Снижение концентрации более чем в 2 раза отмечено к 2,5–4 ч. после введения препарата. Далее содержание аналита снижалось, и к 10–24 ч. концентрация метаболита не превышала НПКО.

После введения референтного препарата максимальные концентрации о-десметил-пимобендана наблюдали через 1–2 ч. в диапазоне 45,193–64,855 нг/мл. К 8 часам концентрация снижалась до уровня 1,955–4,173 нг/мл, а к 10–24 ч. не превышала НПКО (рис. 2).

На основании значений концентраций о-десметил-пимобендана в сыворотке крови собак были рассчитаны его фармакокинетические параметры, которые представлены в таблице 2.

Значения C_{max} и $AUC_{(0-t)}$, полученные при фармакокинетическом анализе, были подвергнуты логарифмическому преобразованию. Оценка нормальности распределения значений показала, что параметры C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ характеризуются логнормальным распределением ($p > 0,05$).

Полученные фармакокинетические величины подвергли статистическому анализу (однократный дисперсный анализ, ANOVA) с оценкой влияния периода и последовательности расчетом среднеквадратической ошибки и расчетом 90% доверительного интервала для отношения максимальных концентраций исследуемого и референтного препаратов ($C_{max} T / C_{max} R$) и отношения площадей под фармакокинетическими кривыми исследуемого и референтного препаратов ($AUC_{(0-t)} T / AUC_{(0-t)} R$).

Результаты вычисления доверительных интервалов для отношений фармакокинетических параметров пимобендана и о-десметил-пимобендана представлены в таблицах 3, 4.

Таблица 3. Сравнение фармакокинетических параметров пимобендана после применения препаратов «Ветмедин S» (R) и «Авекардит» (T)

Table 3. Comparison of pharmacokinetic parameters of pimobendan after the use of “Vetmedin S” (R) and “Avecardit” (T)

Параметр	Отношение GMEAN, %	90% доверительные интервалы		Критерии приемлемости, %
		Доверительный интервал отношений фармакокинетических параметров препаратов X(T)/X(R)		
		L90, %	H90, %	
C_{max}	105,62	93,42	107,05	80–125
AUC_{0-t}	85,75	80,77	123,80	80–125

Таблица 4. Сравнение фармакокинетических параметров о-десметил-пимобендана после применения препаратов «Ветмедин S» (R) и «Авекардит» (T)

Table 4. Comparison of pharmacokinetic parameters of o-desmethyl-pimobendan after the use of “Vetmedin S” (R) and “Avecardit” (T)

Параметр	Отношение GMEAN, %	90% доверительные интервалы		Критерии приемлемости, %
		Доверительный интервал отношений фармакокинетических параметров препаратов X(T)/X(R)		
		L90, %	H90, %	
C_{max}	93,89	87,91	113,75	80–125
AUC_{0-t}	90,47	84,15	118,84	80–125

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.

Рис. 2. Динамика изменения концентрации о-десметил-пимобендана

Fig. 2. Dynamics of changes in the concentration of o-desmethyl-pimobendan

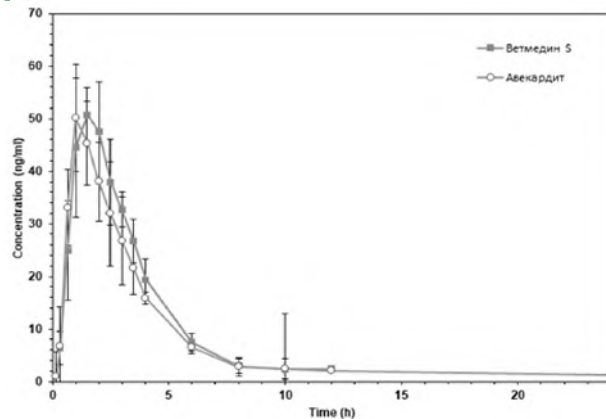


Таблица 2. Фармакокинетические параметры о-десметил-пимобендана

Table 2. Pharmacokinetic parameters of o-desmethyl-pimobendan

Параметр	«Ветмедин S»		«Авекардит»	
	Среднее значение	RSD, %	Среднее значение	RSD, %
$T_{1/2}$, ч	2,78	76,3	4,18	100,1
T_{max} , ч	1,50	29,8	1,17	22,1
C_{max} , нг/мл	54,890	13,3	51,387	11,5
AUC_{0-t} , нг/мл·ч	175,06	7,2	161,75	20,9
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл·ч	183,98	8,7	171,34	23,9
$AUMC_{0-\infty}$, нг/мл·ч ²	678,22	31,2	771,46	73,3
MRT, ч	3,65	25,0	4,19	54,9
$AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$	0,95	4,6	0,95	4,1

Полученные результаты свидетельствовали о том, что 90% доверительные интервалы для отношений C_{max} и AUC_{0-t} пимобендана и о-десметил-пимобендана находятся в пределах диапазона 80–125, и, следовательно, гипотеза о биоэквивалентности препаратов «Ветмедин S» и «Авекардит» принимается.

Выводы/Conclusion

Результаты изучения сравнительной фармакокинетики воспроизведенного препарата «Авекардит» и референтного препарата «Ветмедин S» в организме собак продемонстрировали, что они являются фармацевтически эквивалентными. Доказательством послужило то, что двусторонние доверительные интервалы для отношений C_{max} , AUC_{0-t} находились в диапазоне 80–125%.

Итогом проведенных исследований служит вывод о сопоставимости фармакокинетического профиля препарата для собак «Авекардит» с аналогичными значениями фармакокинетических параметров препарата «Ветмедин S», который ранее был зарегистрирован в РФ на основании результатов доклинических и клинических исследований, подтвердивших его качество, эффективность и безопасность. Таким образом, результаты полученных исследований продемонстрировали наличие достаточных оснований для признания безопасности и эквивалентной терапевтической активности разработанного в РФ препарата «Авекардит» и дальнейшей его апробации в ветеринарной практике.

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.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Горлов И.Ф., Балышев А.В., Стариков Н.М., Абрамов С.В., Головин В.В. Сравнительная фармакокинетическая оценка двух лекарственных препаратов для ветеринарного применения на основе доксицилина Докситарт 500 и Мизоксин® у бройлеров. *Ветеринария*. 2023; (8): 46–49. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2023.26.8.46-49>
- 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>
- Яичков И.И. Особенности исследований воспроизведенных лекарственных препаратов. *Медицинская этика*. 2019; 7(1); 84–101. <https://elibrary.ru/xfrvew>
- Горячев Д.В., Уварова Н.Е. Оценка биоэквивалентности воспроизведенных препаратов иматиниба и такролимуса на основе косвенного сравнения результатов изучения их биоэквивалентности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019; 9(3): 184–190. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-184-190>
- Коновалова Г.В., Лобова П.С., Грицук В.А., Морозова А.В., Токарь В.В. Особенности планирования и проведения доклинических исследований лекарственных препаратов для ветеринарного применения. *Ветеринария*. 2022; (2): 58–62. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.2.58-62>
- Герасимов С.В., Понамарев В.С., Андреева Н.Л., Лунегов А.М., Попова О.С. Анализ нормативных документов, регламентирующих требования к проведению доклинических исследований ветеринарных препаратов. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. 2020; (3): 27–29. <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2020.3.27>
- Сергеев Д.Б. Анализ сердечных патологий у собак. *Аграрная наука в условиях модернизации и инновационного развития АПК России. Сборник материалов Всероссийской научно-методической конференции с международным участием, посвященной 100-летию высшего аграрного образования в Ивановской области*. Иваново: Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. акад. Д.К. Беляева. 2018; 491–494. <https://elibrary.ru/mpwalq>
- Saengklub N., Boonyarattanasoonthorn T., Kijtaornrat A., Chantasart D. Preliminary Bioequivalence of an Oral Pimobendan Solution Formulation with Reference Solution Formulation in Beagle Dogs. *Veterinary Sciences*. 2022; 9(3): 141. <https://doi.org/10.3390/vetsci9030141>
- Pichayaipaiboon P. et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Injectable Pimobendan and Its Metabolite, O-Desmethyl-Pimobendan, in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021; 8: 656902. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.656902>
- Сергеева П.Б., Сергеев Д.Б. Влияние повышенных дозировок пимобендана на собак с дилатационной кардиомиопатией. *Актуальные вопросы современной науки: теория, методология, практика, инноватика: Сборник научных статей по материалам IV Международной научно-практической конференции*. Уфа: Вестник науки. 2020; 43–45. <https://elibrary.ru/bmopor>
- Анников В.В., Анникова Л.В., Егунова А.В., Михалкин А.С., Пантюлин А.М., Шайхразиева Э.Ш. Структура заболеваемости собак сердечно-сосудистой патологией в Южной части Московской области. *Инновационные технологии в науке и образовании. Сборник статей XII Международной научно-практической конференции*. Пенза: Наука и Просвещение. 2019; 330–332. <https://elibrary.ru/fqdasg>
- Петров В.В., Белко А.А., Мацинович М.С., Романова Е.В., Новиков Е.А. Эффективность применения таблеток «Кардиосэйф 5 мг» при сердечной недостаточности, обусловленной хронической дегенерацией клапанов сердца у собак и дилатационной кардиомиопатией (результаты клинических исследований). *Ветеринарный журнал Беларуси*. 2022; (2): 46–49. <https://elibrary.ru/jvotty>
- Бадова О.В., Лебедева А.Л., Тагирова Л.Р. Влияние ранней клинической диагностики дилатационной кардиомиопатии собак породы доберман на течение патологии. *Вестник Чувашской государственной сельскохозяйственной академии*. 2020; (4): 31–36. <https://elibrary.ru/fzeqwa>
- Дружинина В.С., Боев В.И., Морозов И.А. Особенности диагностики и терапия собак с дилатационной кардиомиопатией. *Сборник научных трудов двенадцатой международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате Partners*. М.: Сельскохозяйственные технологии. 2022; 389–398. <https://elibrary.ru/wymmhe>
- Назарова М.В. Применение пимобендана (Ветмедин®) в клинической практике при эндокардиозе митрального клапана. *VetPharma*. 2016; (4): 60–63. <https://elibrary.ru/wnhzon>

REFERENCES

- Gorlov I.F., Balyshev A.V., Starikov N.M., Abramov S.V., Golovin V.V. Comparative pharmacokinetic study of two drugs for veterinary use based on doxycycline Doxitar 500 and Misoxin® in broilers. *Veterinary medicine*. 2023; (8): 46–49 (in Russian). <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2023.26.8.46-49>
- 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>
- Yaichkov I.I. The features of researches of generic drugs. *Medical ethics*. 2019; 7(1); 84–101 (in Russian). <https://elibrary.ru/xfrvew>
- Goryachev D.V., Uvarova N.E. Evaluation of Bioequivalence of Generic Imatinib Products and Generic Tacrolimus Products Based on Indirect Comparison of the Results of Their Bioequivalence Studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019; 9(3): 184–190 (in Russian). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-184-190>
- Konovalova G.V., Lobova P.S., Gritsuk V.A., Morozova A.V., Tokar V.V. Specifics of planning and conducting preclinical studies of medicinal products for veterinary use. *Veterinary medicine*. 2022; (2): 58–62 (in Russian). <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.2.58-62>
- Gerasimov S.V., Ponamarev V.S., Andreeva N.L., Lunegov A.M., Popova O.S. Analysis of regulatory documents regulating the requirements for conducting pre-clinical research of the veterinary drugs. *Issues of legal regulation in veterinary medicine*. 2020; (3): 27–29 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/issn2072-6023.2020.3.27>
- Sergeev D.B. Analysis of cardiac pathologies in dogs. *Agricultural science in the context of modernization and innovative development of the Russian agro-industrial complex. Collection of proceedings of the All-Russian scientific and methodological conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of higher agricultural education in the Ivanovo region*. Ivanovo: Ivanovo State Agricultural Academy by academician D.K. Belyaev. 2018; 491–494 (in Russian). <https://elibrary.ru/mpwalq>
- Saengklub N., Boonyarattanasoonthorn T., Kijtaornrat A., Chantasart D. Preliminary Bioequivalence of an Oral Pimobendan Solution Formulation with Reference Solution Formulation in Beagle Dogs. *Veterinary Sciences*. 2022; 9(3): 141. <https://doi.org/10.3390/vetsci9030141>
- Pichayaipaiboon P. et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Injectable Pimobendan and Its Metabolite, O-Desmethyl-Pimobendan, in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021; 8: 656902. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.656902>
- Sergeeva P.B., Sergeev D.B. Effect of increased dosages of pimobendan on dogs with dilated cardiomyopathy. *Current issues of modern science: theory, methodology, practice, innovation: Collection of scientific articles based on the proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference*. Ufa: Vestnik nauki. 2020; 43–45 (in Russian). <https://elibrary.ru/bmopor>
- Annikov V.V., Annikova L.V., Egunova A.V., Mikhalkin A.S., Pantulyin A.M., Shaikhrazieva E.Sh. Structure of the morbidity of dogs of the cardiovascular pathology in the southern part of Moscow region. *Innovative technologies in science and education. Collection of articles of the XII International scientific and practical conference*. Penza: Nauka i Prosveshchenie. 2019; 330–332 (in Russian). <https://elibrary.ru/fqdasg>
- Petrov V.V., Belko A.A., Matsinovich M.S., Romanova E.V., Novikov E.A. Effectiveness of the tablets “Cardiosafe 5 mg” for heart failure caused by chronic degeneration of heart valves in dogs and dilated cardiomyopathy (results of clinical studies). *Veterinarnyy zhurnal Belarusi*. 2022; (2): 46–49 (in Russian). <https://elibrary.ru/jvotty>
- Badova O.V., Lebedeva A.L., Tagirova L.R. Influence of early clinical diagnostics of dilated cardiomyopathy in doberman dogs on the course of pathology. *Vestnik Chuvash State Agricultural Academy*. 2020; (4): 31–36 (in Russian). <https://elibrary.ru/fzeqwa>
- Druzhinina V.S., Boev V.I., Morozov I.A. Features of diagnosis and therapy of dogs with dilated cardiomyopathy. *Collection of scientific papers of the Twelfth International interuniversity conference on clinical veterinary medicine in the Partners format*. Moscow: Sel'skokhozyaystvennyye tekhnologii. 2022; 389–398 (in Russian). <https://elibrary.ru/wymmhe>
- Nazarova M.V. Use of pimobendan (Vetmedin®) in clinical practice for mitral valve endocardiosis. *VetPharma*. 2016; (4): 60–63 (in Russian). <https://elibrary.ru/wnhzon>

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 Головин²

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

Павел Павлович Кочетков¹

Руководитель лаборатории
kochetkov@biovizor.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6688-5540>

Борис Викторович Виолин³

кандидат ветеринарных наук
b_viol@yahoo.com

¹ ООО «Биовизор»,
ул. Нагорная, 3А, Москва, 117186, Россия

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

³ Федеральный 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

Sergey Vladislavovich Abramov¹

Candidate of Veterinary Sciences
Email 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 Golovin²

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

Pavel Pavlovich Kochetkov¹

Head of the Laboratory
kochetkov@biovizor.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6688-5540>

Boris Viktorovich Violin³

Candidate of Veterinary Sciences
b_viol@yahoo.com

¹ LLC "Biovizor",
3A Nagornaya Str., Moscow, 117186, Russia

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

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