РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ИЗУЧЕНИЕ ДИГИДРОХЛОРИДА ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 2-(ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛ)-1-МЕТИЛ-6-(ПИРИДИН-3-ИЛ)-1*H*-ИНДОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВОГРИППОЗНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

А. В. Иващенко[1, 2], П. М. Яманушкин[1], О. Д. Митькин[1], О. М. Корзинов[1, 3], Н. А. Шевкун[1], Р. Н. Карапетян[1], А. А. Иващенко[1, 3]

В рамках доклинических испытаний AV0038 — этилового эфира 2-(диметиламинометил)-1-метил-6-(пиридин-3-ил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты дигидрохлорида, обладающего высокой эффективностью при профилактике и лечении мышей, инфицированных вирусом гриппа A/Аичи/2/69 (H3N2), изучена его растворимость и стабильность в водных растворах, метаболическая стабильность в микросомах печени человека, стабильность в плазме крови мышей и человека, связывание с белками плазмы крови мышей и человека, фармакокинетика и биодоступность в мышах, острая токсичность и максимально переносимая доза. Показана перспективность AV0038 в качестве кандидата противогриппозного препарата и целесообразность продолжения его предклинических исследований, в том числе исследования его метоболизма, метаболитов и субхронической токсичности в животных.

Ключевые слова: этиловый эфир 2-диметиламинометил-1-метил-6-пиридин- 3-ил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты; арбидол; растворимость; стабильность; фармакокинетика; острая токсичность; максимально допустимая доза.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп является одной из актуальных медицинских и социально-экономических проблем. По данным ВОЗ, ежегодно, во время эпидемий гриппа и подобных ему заболеваний, в мире болеют до 5 миллионов, а умирают до 500 тысяч человек [5, 7]. Наряду с вакцинами, которые в настоящее время являются основным средством профилактики гриппозной инфекции, и широко известными противогриппозными препаратами (тамифлю, реленза, арбидол) актуальным остается поиск новых лекарственных препаратов, активных в отношении вирусов гриппа A и B.

Ранее мы сообщали [1], что в результате *in vitro* и *in vivo* скрининга замещенных 2-аминометил-1*H*-индолов на противовирусную активность было найдено соединение AV0038 (рис. 1) — структурный аналог арбидола, обладающий по сравнению с последним более высокой активностью по отношению к вирусам гриппа, более высокой эффективностью при профилактике и лечении мышей, инфицированных вирусом гриппа A/Аичи/2/69 (H3N2), более низкой гепато- и цитотоксичностью.

[1] Исследовательский институт химического разнообразия, 114401, Химки, Московская Область, Россия. E-mail: ypm@iihr.ru

[2] ASAVI LLC, Hallandale Beach, Fl 33009 USA, 1835 E. Hallandale Beach Blvd, #442. E-mail: av@asavillc.com

[3] Московский физико-технический институт, 141700, Долгопрудный, Московская обл., Россия.

AV0038 представляет собой белый или белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, с температурой плавления 276 – 278 °C с разложением, растворим в воде, спирте, диметилформамиде, устойчив при хранении, стабилен в течение нескольких дней в воде, ацетатном буфере (pH 4) и HBSS буфере (pH 7,4), мол. масса 426,35, PSA 67,59, logP 3,49, logSw – 4,57, logD (pH 7,4) 2,17, Hpacc 3, H-don 1, B-rot 6.

В работе приведены результаты дальнейших доклинических исследований AV0038. В ряде случаев в качестве препарата сравнения использовали этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-4-(диметиламинометил)-1-метил-2-(фенилтиометил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид (арбидол).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мыши. В экспериментах использованы самцы мышей аутбредной линии SHK и линии BALB/c массой 20 – 25 г (питомник “Андреевка”, РАМН). Мышей содержали в стационарных условиях при 12-часовом естественном световом режиме и температуре 22 – 24 °C, на стандартном брикетированном корме, при свободном доступе к воде и пище. За 12 ч до начала эксперимента животных лишали пищи, оставляя свободный доступ к воде. Эксперименты на животных проводили в соответствии с методическими указаниями Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [2].

Таблица 1. **Стабильность AV0038 и арбидола в водных растворах**

Субстанция	Исследуемый раствор	Содержание основного вещества, %			
		0 ч	24 ч	48 ч	72 ч
AV0038	pH 4,0	99,85	99,76	99,95	99,41
	pH 5,0 (вода)	99,65	99,93	99,84	99,85
	pH 7,0	99,48	99,40	99,81	99,33
	pH 7,4	99,84	99,78	99,81	99,35
	pH 4,0	99,81	99,22	99,07	98,47
	pH 5,0 (вода)	99,88	99,88	99,57	99,19
	pH 7,0	98,60	98,019	ос*	ос
	pH 7,4	н/р**	н/р	н/р	н/р

* Образование осадка, образование продуктов распада в надосадочной жидкости не наблюдается.
** Вещество растворилось в ацетонитриле, но при добавлении буферного раствора наблюдается образование взвеси или выпадение осадка.

Исследование растворимости AV0038 и арбидола в деионизированной воде проводили спектрофотометрически по стандартному протоколу [6]. Исходные растворы готовили в ДМСО с концентрацией 10 мг/мл. Для построения калибровочных кривых использовали по пять калибровочных растворов каждого вещества в 40 % водном ацетонитриле в 96-луночном UV-планшете. Спектры поглощения каждого раствора в диапазоне 250 – 400 нм с шагом 10 нм сняты на спектрофлуориметре UV/Vis microplate reader SPECTRAmax (Molecular Devices – Sunnyvale, CA). Для построения калибровочных кривых для каждого вещества выбрана оптимальная длина волны, исходя из значений оптической плотности и формы спектра. Для определения растворимости готовили растворы веществ в MultiScreen Solubility фильтрующем планшете. Планшет накрыли крышкой и аккуратно перемешивали (400 об/мин) в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем отфильтровали раствор из фильтрующего планшета в полипропиленовый планшет с U-образным дном. Переносили по 90 мкл фильтрата в UV-планшет для анализа, добавили в каждую лунку по 60 мкл ацетонитрила и перемешали. Затем измеряли спектры фильтратов и определили их поглощение при ранее выбранной длине волны 340 нм для AV0038 и 290 нм для арбидола. Конечную концентрацию вещества в фильтратах (растворимость) определяли по формуле [9]:

$$\text{Растворимость (мкМ)} = \\ = 1{,}67 \cdot (\mathrm{OD}_\lambda\ \text{фильтрат} - \mathrm{OD}_\lambda\ \text{бланк})/k,$$

где OD_λ фильтрат — оптическая плотность фильтрата при выбранной длине волны, OD_λ бланк — оптическая плотность контроля растворителя, k — тангенс угла наклона калибровочной прямой (мкМ$^{-1}$), 1,67 — коэффициент разбавления фильтрата ацетонитрилом.

Исследование стабильности AV0038 и арбидола в водных растворах проводили с использованием LC-MS/MS системы, включающей высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1100 и двойной масс-спектрометр API 2000 компании Applied Biosystems. Стандартами при определении процентного содержания веществ во времени служили их содержание в образцах, которые были проанализированы сразу после растворения навески (0 ч). Для расчета относительного содержания препаратов в пробах использовали значения площадей пиков, рассчитанные программой Analyst 1.3.1. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Изучение метаболической стабильности AV0038 в микросомах печени человека проводили с использованием метода жидкостной хроматографии с двойной масс-спектрометрической детекцией (LC-MS/MS) по методике, описанной в работе [4]. Рабочий раствор AV0038 с концентрацией 52 мкг/мл (100 мкМ) готовили растворением 5,2 мг AV0038 в 4 мл ДМСО и доведением деионизированной водой до 100 мл. Полученный раствор хранили при 4 °C. Методом последовательных разведений в воде из рабочего раствора AV0038 готовили стандартные с концентрациями 5,2 мкг/мл, 520 нг/мл и 260 нг/мл, которые использовали для количественного определения AV0038 с использованием системы LC-MS/MS, включающей высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1100 и двойной масс-спектрометр API 2000 компании Applied Biosystems. В качестве источника ионов в масс-спектрометре использовался электрораспылительный модуль TurboIonSpray, работающий в режиме положительных ионов. Реакционную смесь с постми-

Таблица 2. **Основные фармакокинетические параметры и биодоступность (F) AV0038 и арбидола после однократного введения внутрь и в вену мышам**

Субстанция	Путь введения, доза	T_{max}, мин	C_{max}, нг/мл	$AUC_{0\to t}$, нг·мин/мл	$AUC_{0\to\infty}$, нг·мин/мл	$T_{1/2}$, мин	K_{el}, 1/мин	F, %
AV0038	Внутрь, 5 мг/кг	5	502,0	3892,1	3904,5	3,43	0,2019	20
	В вену, 5 мг/кг	5	721,7	19790,5	20269,9	25,2	0,0275	
Арбидол	Внутрь, 5 мг/кг	30	32,0	1631,3	1739,5	50,1	0,0139	4
	В вену, 5 мг/кг	5	1187,7	39018,1	42014,9	77,9	0,0089	

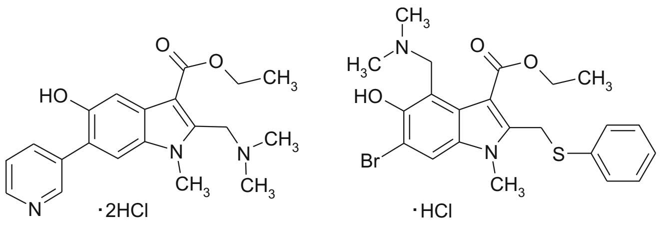

Рис. 1. Этилового эфира 2-(диметиламинометил)-1-метил-6-(пиридин-3-ил)-1Н-индол-3-карбоновой кислоты дигидрохлорид (AV0038) и арбидол.

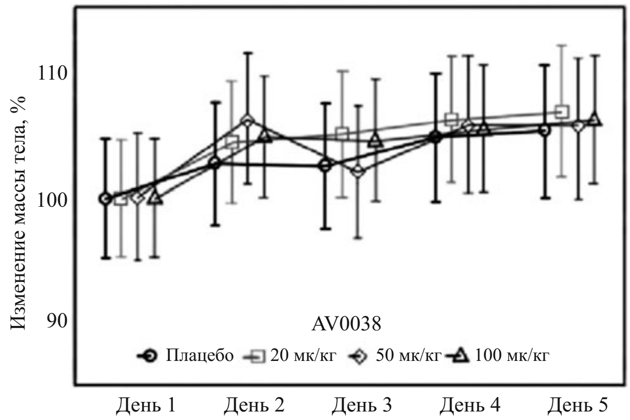

Рис. 2. Определение МПД AV0038 при внутрибрюшинном введении мышам.

тохондриальной фракцией S9, содержащей микросомы и цитозоль печени человека, (BD Gentest, cat. № 452961, США) объемом 1 мл готовили путем добавления к 50 мкл раствора кофакторов (26 мМ НАДФ$^+$, 65 мМ $MgCl_2$ и 66 мМ глюкозил-6-фосфат) 250 мкл рабочего 100 мкМ раствора AV0038, 150 мкл микросомальной фракции S9, 10 мкл глюкозил-6-фосфат дегидрогеназы (40 ед/мл) и 540 мкл деионизированной воды. Готовили 6 образцов такой реакционной смеси – 5 опытных и 1 контрольный, не подвергавшийся инкубации. Опытные образцы инкубировали при 37 °C в термошейкере в течение соответственно 15, 30, 60, 90 и 120 мин. По истечении срока инкубации реакцию останавливали добавлением 200 мкл 6 % уксусной кислоты в ацетонитриле. Далее каждый образец центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин. Супернатант переносили в пробирки для дальнейшего количественного анализа на LC-MS/MS.

Определение стабильности AV0038 и арбидола в плазме крови мышей и человека проводили с использованием LC-MS/MS по методике аналогичной описанной в работе [3]. К 360 мкл интактной плазмы крови мышей (Innovative Research, cat # IGMS-N) или человека (Innovative Research, cat # IPLA-N) добавляли 40 мкл раствора вещества (2500 нг/мл) в ацетонитриле и получали пробы с концентрацией 250 нг/мл. Готовили по 6 образцов такой реакционной смеси — 3 опытных и 3 контрольных, которые не подвергались инкубации. Образцы инкубировали при 37 °C в термошейкере в течение 30 мин. Затем проводили преципитацию белков и экстракцию соединений путем добавления 600 мкл ацетонитрила. Далее каждый образец помещали на 5 мин в холодильник при 4 °C, затем центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин. Супернатант переносили в пробирки для дальнейшего LC-MS/MS анализа.

Определение степени связывания AV0038 и арбидола с белками плазмы крови мышей и человека проводили по известной методике [8]. Рабочие растворы веществ с концентрациями 50 и 5 мкг/мл готовили в ацетонитриле. Методом последовательных разведений в воде из растворов 5 мкг/мл веществ готовили растворы с концентрациями 500, 250 и 50 нг/мл. Эти растворы использовали для количественного определения веществ с использованием LC-MS/MS. Лунки 48-луночного тефлонового планшета промывали этанолом в течение 10 мин, затем дважды ополаскивали деионизированной водой и тщательно просушивали. Далее в тефлоновый планшет помещали 8 камер-вставок для равновесного диализа (RED-вставок) в однотипной ориентации и готовили во вставках опытные образцы. К 270 мкл интактной плазмы крови, находящейся во внутренней камере каждой вставки, добавляли 30 мкл рабочего раствора вещества (концентрация 50 мкг/мл или 5 мкг/мл) и получали пробы плазмы с конечными концентрациями 5000 и 500 нг/мл соответственно. Готовили по 4 повтора каждой концентрации. В соседнюю внешнюю камеру каждой вставки, отделенную полупроницаемой мембраной, помещали 500 мкл диализного буфера. Планшет накрывали крышкой и инкубировали, перемешивая (100 об/мин), при 37 °C в течение 4 ч (время, необходимое для установления равновесия между содержимым вставок). По истечении срока инкубации замеряли объем содержимого внешней/внутренней камеры каждой вставки. Изменений в объеме образцов между соседними камерами не наблюдалось. К 100 мкл постдиализного образца плазмы добавляли 100 мкл буфера, а к 100 мкл постдиализного образца буфера — 100 мкл плазмы. Затем к каждой пробе добавляли 400 мкл буфера для осаждения белков (MeCN : 0,1 % муравьиная кислота в воде, 90/10 по

Таблица 3. **Зависимость смертности мышей от дозы AV0038 и арбидола**

Доза, мг/кг	Число животных в группе		Число животных, погибших в течение суток	
	AV0038	Арбидол	AV0038	Арбидол
400	6		2	
500	6	4	3	0
550	6		5	
560	6		5	
570	6		6	
650		4		1
750		4		3
850		4		4

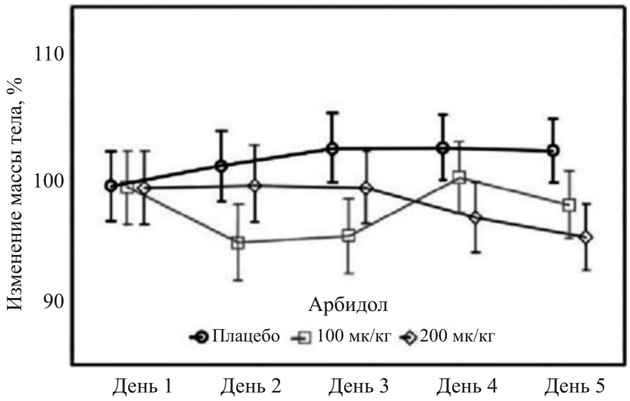

Рис. 3. Определение МПД арбидола при внутрибрюшинном введении мышам.

объему), перемешивали и инкубировали 30 мин на льду, далее центрифугировали при 13000 об/мин в течение 10 мин. Супернатант переносили в пробирки и анализировали с использованием LC-MS/MS.

Изучение фармакокинетики и биодоступности AV0038 и арбидола проводили на самцах мышей линии BALB/C. В опытные группы вошли по 18 мышей. На животных изучали фармакокинетику AV0038 после приема внутрь и введения в вену AV0038 и арбидола в дозе 5 мг/кг.

Пробы крови отбирали декапитацией животных. Кровь собирали в пластмассовые пробирки, содержащие 100 мкл 5 % ЭДТА, до введения вещества (контрольная проба) и через 5, 15, 30, 60 мин после введения. На каждую временную точку брали по 3 мыши. Плазму крови отделяли центрифугированием при 10000 об/мин в течение 10 мин и хранили до анализа при температуре –80 °C.

Для количественного определения веществ использовали систему высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1100 и двойной масс-спектрометр API 2000 компании Applied Biosystems. Концентрации вещества в плазме рассчитывались на основании калибровочных кривых в интактной плазме. Основные фармакокинетические параметры, рассчитанные с помощью программы WinNonlin Professional ver. 5.2. на основании экспериментально полученных данных концентрация — время, представлены в табл. 2. Биодоступность веществ у мышей рассчитывали как отношение значения $AUC_{0\to\infty}$, полученного при внутривенном введении, к значению $AUC_{0\to\infty}$, полученному при приеме внутрь.

Острую токсичность оценивали по смертности мышей в течение 1 недели после внутрибрюшинного введения AV0038 в дозах 400, 500, 550, 560 и 570 мг/кг и арбидола в дозах 550, 650, 750 и 850 мг/кг. Исследование проведено на 46 мышах. Каждая группа включала по 6 самцов мышей аутбредной линии SHK в случае AV0038 и по 4 — в случае арбидола.

Максимально переносимую дозу (МПД) препаратов определяли в экспериментах на самцах мышей лини SHK при внутрибрюшинном введении 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозах 20, 50 и 100 мг/кг AV0038 и в дозах 100 и 200 мг/кг арбидола. В каждой группе использовали 8 мышей. Для приготовления раствора для инъекций применяли физиологический раствор. Учитывали массу мышей (рис. 1 и 2) и смертность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что растворимость AV0038 (124,9 ± 0,4 мкг/мл) в 13 раз превышает растворимость арбидола (9,6 ± 0,2 мкг/мл). При этом AV0038 обладает высокой стабильностью в водных растворах в широком интервале pH в течение 72 (содержание основного вещества более 99 %, табл. 1). Стабильность арбидола в воде и в универсальном буфере с pH 4,0 составляет более 98 % и не меняется со временем. При pH 7,4 арбидол нерастворим, а при pH 7,0 выпадение арбидола в осадок наблюдается через 48 ч, при этом не наблюдается образование продуктов распада арбидола в неосадочных жидкостях. Полученные данные свидетельствуют, что арбидол также стабилен в водных растворах.

Исследование *in vitro* метаболической стабильности обсуждаемых препаратов показало, что AV0038 имеет умеренную стабильность в микросомах печени человека. Так содержание AV0038 в опытных образцах после 2 ч инкубации в присутствии S9 фракции, содержащей микросомы и цитозоль печени человека, снижается на 63 %, по сравнению с контролем. Период полупревращениея AV0038 составляет $T_{1/2}$ = 83 мин, а константа элиминации равна K_{el} = 0,0084 мин$^{-1}$.

В плазме человека AV0038 характеризуется более высокой стабильностью, чем арбидол. Так после 30 мин инкубации последнего в плазме человека его концентрация снижается на 28 %, в то время как в аналогичных условиях концентрация AV0038 снижается только на 17,3 %. Содержание AV0038 в плазме мышей, после 30 мин инкубации, снижается соответственно на 15 %.

Связывание AV0038 с белками плазмы крови мышей (58,3 %) и человека (52,4 %) достаточно слабое и практически не зависит от его концентрации. В то же время арбидол практически полностью (99,6 %) связывается с белками плазмы человека, что снижает свободную концентрацию препарата.

Сравнительное исследование фармакокинетики AV0038 и арбидола в мышах показало, что AV0038 обладает более коротким показателем $T_{1/2}$. Разница в скорости элиминации AV0038, возможно, связана, с одной стороны, с его метаболизмом, а с другой стороны, с более быстрым выведением из организма за счет низкого связывания с белками плазмы. Тем не менее AV0038 гораздо лучше всасывается в системный кровоток — его экспозиция при введении внутрь заметно выше, чем у арбидола (табл. 2). Биодоступность AV0038 в 5 раз выше биодоступности арбидола и составила 20 %.

Острая токсичность AV0038 и арбидола при их внутрибрюшинном введении мышам (табл. 3) характеризуется, как умеренная (LD_{50} = 481 ± 38 мг/кг и LD_{50} = 692 ± 53 мг/кг, соответственно). Несколько более низкая токсичность арбидола, по-видимому, объясняется его слабой растворимостью и более высокоим связыванием с белками плазмы, и, как следствие, более низким всасыванием в системный кровоток, что согласуется с данными их фармакокинетики (табл. 2).

Определение МПД изучаемых препаратов показало, что в условиях эксперимента гибели мышей не наблюдалась. В случае внутрибрюшинного введения AV0038 в изученном интервале доз (20 – 100 мг/кг) не наблюдалось снижения массы животных, по сравнению с контролем (рис. 2). Это свидетельствует о том, что МПД AV0038 имеет значение > 100 мг/кг. В то же время дозе 100 мг/кг арбидол, как и в дозе 200 мг/кг, снижал массу тела животных, но этот эффект не был статистически значимым (рис. 3), т.е. МПД арбидола имеет значение < 100 мг/кг.

ВЫВОД

В рамках доклинических исследований AV0038, обладающего противогриппозной активностью, в сравнении с арбидолом установлено, что AV0038 и арбидол обладают высокой стабильностью в водных растворах в широком интервале pH в течение 72 ч. Растворимость AV0038 (124,9 ± 0,4 мкг/мл) в 13 раз превышает растворимость арбидола (9,6 ± 0,2 мкг/мл). AV0038 слабо связывается с белками плазмы крови мышей и человека (~ 55 %), в то время как арбидол связывается практически полностью (99,6 %). AV0038 в плазме крови человека в 1,6 раза стабильнее арбидола (после 30 мин инкубации арбидола его концентрация снижается на 28 %, а AV0038 — на 17,3 %) и имеет умеренную стабильность в микросомах печени человека (за 2 ч метаболизирует на 63 %).

По данным фармакокинетики у мышей AV0038, по сравнению с арбидолом, обладает более коротким показателем $T_{1/2}$, но в 6 раз лучше всасывается в системный кровоток при введении внутрь (T_{max} 5 мин и C_{max} 502,0 нг/мл) и имеет биодоступность (20 %), что в 5 раз выше биодоступности арбидола (4 %).

AV0038 (LD_{50} = 481 ± 38 мг/кг) и арбидол (LD_{50} = 692 ± 53 мг/кг) характеризуются умеренной токсичностью при внутрибрюшинном введении мышам, при этом острая токсичность AV0038 (LD_{50} = 481 ± 38 мг/кг) несколько выше острой токсичности арбидола (LD_{50} = 692 ± 53 мг/кг), в то время как МПД AV0038 (> 100 мг/кг) выше МПД арбидола (< 100 мг/кг).

Проведенные исследования показали перспективность AV0038 в качестве кандидата противогриппозного препарата и целесообразность продолжения его доклинических исследований, в том числе исследования его метаболизма и метаболитов, а также субхронической токсичности у животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Иващенко, А. А. Иващенко, В. М. Кисиль и др., Патент РФ 2344817 (2009).
2. Р. У. Хабриев, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, 2 изд., ЗАО “ИИА “Ремедиум”, Москва (2005), сс. 47 – 60.
3. L. Di, E. H. Kerns, Y. Hong, H. Chen, *Int. J. Pharm*, **297**(1 – 2), 110 – 119 (2005).
4. M. Fonsi, M. Orsale, E. Monteagudo, *J. Biomol. Screen.*, **13**(9), 862 – 869 (2008).
5. F. Hayden, *WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza*, World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response, Geneva, (2 – 4 October 2002), Annex 5 (http: // whqlibdoc.who.int / hq / 2004 / WHO_CDS_CSR_RMD_2004.8_eng.pdf).
6. B. Hoelke, S. Gieringer, M. Arlt, C. Saal, Anal. Chem., **81**(8), 3165 – 3172 (2009).
7. A. Monto, *Clin. Infect. Dis.*, **47**(3), 346 – 348 (2008).
8. N. Waters, R. Jones, G. Williams, B. Sohal, *J. Pharm. Sci.*, **97**(10), 4586 – 4595 (2008).
9. Application note AN1730EN00, AN1731EN00, Protocol note PC2445EN00 (Millipore Corp., 2003).

Поступила 02.10.13

PRECLINICAL STUDY OF THE NEW ANTI-INFLUENZA DRUG CANDIDATE AV0038 (ETHYL 2-(DIMETHYLAMINOMETHYL)-5-HYDROXY-1-METHYL-6-(PYRIDIN-3-YL)-1*H*-INDOLE-3-CARBOXYLATE)

A. V. Ivachtchenko[1,2,3*], P. M. Yamanushkin[1], O. D. Mit’kin[1], O. M. Korzinov[1,3], N. A. Shevkun[1], R. N. Karapetyan[1], and A. A. Ivachtchenko[1,3]**

[1] Chemical Diversity Research Institute, ul. Rabochaya 2a, Khimki, Moscow oblast, 141401 Russia;

[2] ASAVI LLC, Hallandale Beach Blvd. #442, 1835 E. Hallandale Beach, FL 33009, USA;

[3] Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Moscow oblast, 141700 Russia;

e-mail: *av@asavillc.com; **ypm@iihr.ru

In the framework of preclinical testing of AV0038, ethyl 2-(dimethylaminomethyl)-5-hydroxy-1-methyl-6-(pyridin-3-yl)-1*H*-indole- 3-carboxylate, which showed high efficiency in the prevention and treatment of influenza A/Aichi/2/69 (H3N2) in mice, we have studied the drug solubility and stability in aqueous solutions, metabolic stability in human liver microsomes, stability in blood plasma of mice and humans, binding to plasma proteins of mice and humans, pharmacokinetics and bioavailability in mice, and the acute toxicity and the maximum tolerated dose. It is established that AV0038 has attractive pharmacological properties as anti-influenza drug candidate. The therapeutic doses of AV0038 do not cause acute toxicity in mice. It is expedient to continue preclinical investigations and study the drug metabolism, metabolites, and sub-chronic toxicity in test animals.

Keywords: ethyl 2-(dimethylaminomethyl)-5-hydroxy-1-methyl-6-(pyridin-3-yl)-1*H*-indole-3-carboxylate, arbidol, solubility, stability, pharmacokinetics, acute toxicity, maximum tolerated dose