

## Особенности фармакокинетических исследований при разработке лекарственных средств психотропного и кардиотропного профиля

Жердев В. П., Кравцова О. Ю., Литвин А. А., Колыванов Г. Б., Бочков П. О., Грибакина О. Г., Бойко С. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва,  
e-mail: zherdevpharm@mail.ru

**Актуальность.** Одной из задач современной фармакологии является разработка препаратов с приемлемым диапазоном побочных эффектов. Создание новых, высокоэффективных, оригинальных лекарственных препаратов и их лекарственных форм (ЛФ) без фармакокинетических (ФК) и биофармацевтических исследований невозможно. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» синтезируются и изучаются новые оригинальные лекарственные вещества (ЛВ), создаются и оптимизируются их ЛФ.

**Цель.** ФК исследования при разработке новых, оригинальных психотропных и кардиотропных ЛВ.

**Материалы и методы.** Исследуемые ЛВ: ГК-2, ГЗК-111, ГИЖ-298, АЛМ-802. ГК-2 — низкомолекулярный миметик 4-й петли фактора роста нервов — гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина), проявляющий нейропротекторную активность; ГЗК-111 — этиловый эфир N-фенил-ацетилглицил-L-пролина. Спектр нейропсихотропной активности данного соединения включает нейропротекторную, антиамнезическую, анксиолитическую, антигипоксическую, антидепрессивную и анальгетическую; ГИЖ-298 — О-2-морфолиноэтилоксим 4-бензоилпирацина оксалат, обладает противосудорожным действием; АЛМ-802 — N1-(2,3,4- trimetokсибензил)-N2-{(2, 3, 4- trimetokсибензил)амино}-2,2-этандиамина (в виде тригидрохлорида), обладает кардиопротективной активностью. Количественное определение исследуемых ЛВ в плазме крови крыс проводили с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией.

**Результаты и их обсуждение.** На крысах изучена ФК исследуемых ЛВ. Результаты ФК исследований показали, что дипептид ГК-2 проникал через гематоэнцефалический барьер, определялся в головном мозге на протяжении 1,5 ч. Тканевая доступность в органе-мишени составила 0,24. Абсолютная биодоступность ГК-2 у крыс после внутрибрюшинного введения составила 84,62 %, что говорит о потенциальной возможности разработки лекарственной формы для внутримышечного применения. Установлено, что ГЗК-111 — пролекарство. Обнаружено 4 продукта биотрансформации: N-фенилацетилглицил-L-пролин (M-1), N-фенилацетилглицин (M-2), фенилуксусная кислота (M-3), цикло-L-пролилглицин (M-4) — ЦПГ. В наибольших количествах определяли M-1 и M-2, которые в случае наличия у них нейропсихотропной активности наряду с ЦПГ обеспечивают фармакологический эффект. После однократного внутрижелудочного и внутривенного введений в дозе 60 мг/кг соединение ГИЖ-298 в плазме крови крыс определялось на протяжении 4 ч. Период полувыведения из органов и тканей крыс составил в среднем  $0,78 \pm 0,20$  ч. Показано, что ГИЖ-298 распределяется по органам и тканям неравномерно. Тканевая доступность ГИЖ-298 в системе «головной мозг — плазма крови» составила — 0,92. Абсолютная биодоступность соединения ГИЖ-298 после однократного внутрижелудочного введения составила 64,5 %, что говорит о перспективе разработки его пероральной лекарственной формы. Соединение АЛМ-802 распределяется по органам и тканям неравномерно. Интенсивность проникновения АЛМ-802 в органы и ткани снижается в ряду: почки — печень — сердце — селезенка — скелетная мышца — головной мозг. В органе-мишени — сердце — тканевая доступность АЛМ-802 составила 20,9. Целесообразность создания лекарственной формы АЛМ-802 подтверждена высокой тропностью к органу-мишени.

**Выводы.** Используемые в настоящих исследованиях подходы позволяют объективно оценить фармакокинетику ЛВ при разработке новых лекарственных средств.