

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПРОПАНДИОВОЙ КИСЛОТЫ С КАРДИОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Д.Ю. Ивкин^{1,2,*}, А.А. Карпов¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет» Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

²ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»
191186, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48

Проведён полный цикл доклинических исследований 4-[(3-этокси-3-оксoproпаноил)амино]бензойной кислоты (этмабен), обладающей кардиотропным действием. Изучены потенциальный механизм действия и фармакологические эффекты, общетоксическое действие в остром и хроническом экспериментах, специфические виды токсичности (аллергенность, иммунотоксичность, репродуктивная токсичность, мутагенность), фармакокинетики. Препарат обладает выраженным кардиотропным эффектом и положительным профилем безопасности, что позволяет перейти к 1-й фазе клинических исследований.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, этмабен, эффективность, безопасность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивкин Д.Ю., Карпов А.А. Экспериментальная оценка эффективности и безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием. *Биомедицина*. 2022;18(3):109–112. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-109-112>

Поступила 08.04.2022

Принята после доработки 11.04.2022

Опубликована 10.09.2022

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF A NEW PROPANDIC ACID DERIVATIVE EXHIBITING CARDIOTROPIC ACTION

Dmitry Yu. Ivkin^{1,2,*}, Andrey A. Karpov¹

¹Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

²The Herzen State Pedagogical University of Russia
191186, Russian Federation, Saint Petersburg, Embankment of the Moika River, 48

An entire cycle of preclinical studies of 4-[(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)amino]benzoic acid (etmaben) exhibiting cardiotropic action was carried out. Its potential action mechanism and pharmacological effects, general toxic effects in acute and chronic experiments, specific types of toxicity (allergenicity, immunotoxicity, reproductive toxicity, mutagenicity), and pharmacokinetics were studied. The drug was found to have a pronounced cardiotropic effect and a positive safety profile, which justifies the launch of phase I clinical trials.

Keywords: heart failure, etmaben, effectiveness, safety

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivkin D.Yu., Karpov A.A. Experimental Evaluation of the Effectiveness and Safety of a New Propandic Acid Derivative Exhibiting Cardiotropic Action. *Journal Biomed.* 2022;18(3):109–112. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-109-112>

Submitted 08.04.2022

Revised 11.04.2022

Published 10.09.2022

Введение

4-[(3-этоксиг-3-оксопропаноил)амино]бензойная кислота (этмабен) является перспективным фармакологическим агентом, у которого ранее была выявлена кардиотропная активность на модели хронической сердечной недостаточности [1]. Для вывода изученного соединения на 1-ю фазу клинических исследований (КИ) было необходимо провести полный цикл доклинических исследований, включающих, помимо фармакодинамических испытаний, оценку общей и специфической токсичности и определение основных фармакокинетических параметров на грызунах и негрызунах при различных путях введения.

Целью работы было получение полного пула информации о доклинических испытаниях безопасности, фармакодинамике и фармакокинетики препарата в виде активной фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы (табл., 60 мг) для формирования брошюры исследователя и плана-протокола 1-й фазы КИ.

Материалы и методы

Все животные были получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская обл.) и содержались в условиях 12/12-часового свето-темнового режима и получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных це-

лей (Страсбург, 1986), Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, ГОСТом 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Применялись Правила оборудования помещений и организации процедур от 01.07.2016. Исследования были одобрены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. На грызунах и негрызунах (кролики) проведены исследования общих и специфических видов токсичности (безопасность), фармакодинамики (фармакологические эффекты и возможные механизмы их реализации) и фармакокинетики этмабена.

Результаты исследований

Специфическая активность была исследована на модели ишемического повреждения миокарда путём перевязки левой коронарной артерии, что приводит к формированию инфаркта миокарда и развитию в дальнейшем хронической сердечной недостаточности [2, 3]. Для оценки морфофункциональных параметров миокарда использовали методы электрокардиографии, эхокардиографии, биохимические и патоморфологические методы. Установлена способность исследуемого фармакологического агента при экспериментальной постинфарктной сердечной недостаточности уменьшать конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка, увеличивать фракцию выброса, предотвращать гипертрофию миокарда, препятство-

вать формированию нарушений кровотока в лёгочной артерии. На фоне введения препарата не наблюдали образования тромбов, аневризмы, явлений асинергии и акинезии миокарда.

На модели стабилизации-ишемии-реперфузии по Лангендорфу влияние изучаемого соединения и препаратов сравнения на сократительную функцию миокарда распределилось следующим образом: инфаркт миокарда без лечения < триметазидин < этмабен (внутрижелудочно, ВЖ) < ложнооперированные (здоровые) животные < мелодоний (внутрибрюшинно, ВБ) + ВЖ < этмабен (ВБ + ВЖ). Максимально эффективным оказалось сочетание инициальной (ВБ) и поддерживающей (ВЖ) терапии этмабеном, а положительная динамика сохранялась после окончания введения препарата минимум 1 мес.

Безопасность этмабена изучена в остром и хроническом экспериментах. Полученные значения ЛД₅₀ на двух видах животных разного пола при двух путях введения позволяют отнести вещество к соединениям с малой токсичностью. Величины ЛД₅₀ превышали 2000 мг/кг. Длительное (16 недель) введение препарата не приводило к изменениям состава периферической крови, биохимических параметров, показателей гемостаза, клинических параметров мочи. На фоне введения этмабена не изменялась масса тела, показатели сердечно-сосудистой, мочевыделительной и центральной нервной систем. Патоморфологические и гистологические исследования не выявили повреждающего действия на органы и ткани экспериментальных животных. Отсроченные токсические эффекты отсутствовали. Препарат не обладал аллергенностью, не оказывал влияния на иммунную

систему организма, не продемонстрировал повреждающего действия на генеративную функцию самцов и самок, эмбриотоксического и тератогенного действия, не повлиял на развитие потомства; не обладал мутагенными свойствами.

При исследовании фармакокинетики было проведено сравнение внутривенного и перорального (внутрижелудочного) введения препарата кроликам. Установлено, что биодоступность препарата при внутрижелудочном введении составляет 73%, значения общего клиренса для внутривенного и внутрижелудочного введения совпадают. В случае внутрижелудочного введения максимальная концентрация активного вещества в плазме крови достигается через 56±21 мин. Период полувыведения при внутривенном введении составил 17±1 мин, в случае внутрижелудочного введения — 159±39 мин. Двумя независимыми методами (ГХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС) установлен только один метаболит — продукт деэтилирования — 4-[(карбоксиацетил)амино]бензойная кислота. В крови метаболит не обнаружен, в то время как в моче его концентрация со временем возрастала.

Заключение

Проведены исследования полного цикла доклинических исследований, включающие оценку безопасности и специфической активности *in vitro* и *in vivo*, в т. ч. исследования потенциального механизма действия и фармакологических эффектов, общетоксического действия в остром и хроническом экспериментах, специфических видов токсичности (аллергенность, иммунотоксичность, репродуктивная токсичность, мутагенность), фармакокинетики, позволяющие перейти к 1-й фазе КИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ивкин Д.Ю., Карпов А.А., Драчева А.В. и др. Влияние производного бензойной кислоты на формирование экспериментальной хронической сердечной недостаточности. *Фармация*. 2016;63(4):49–52. [Ivkin D.Yu., Karpov A.A., Dracheva A.V., et al. Vliyanie proizvodnogo benzoynoy kisloty na formirovanie eksperimental'noy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Effect of a benzoic acid derivative on the development of experimental chronic heart failure]. *Pharmacy*. 2016;63(4):49–52. (In Russian)].
2. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. и др. Экспериментальное моделирование хронической сердечной недостаточности. *Биомедицина*. 2013;3:41–48. [Kazachenko A.A., Okovityj S.V., Kulikov A.N., et al. Eksperimental'noe modelirovanie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Experimental modeling of chronic heart insufficiency]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2013;3:41–48. (In Russian)].
3. Карпов А.А., Ивкин Д.Ю., Драчева А.В. и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путём окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина*. 2014;3:32–48. [Karpov A.A., Ivkin D.Yu., Dracheva A.V., et al. Modelirovanie postinfarktnoy serdechnoy nedostatochnosti putem okklyuzii levoiy koronarnoy arterii u krysov: tekhnika i metody morfofunktsional'noy otsenki [Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: Technical aspects, functional and morphological assessment]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2014;3:32–48. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ивкин Дмитрий Юрьевич*, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»;

e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Карпов Андрей Александрович, к.м.н., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: a--karpoff@mail.ru

Шустов Евгений Борисович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: shustov-msk@mail.ru

Dmitry Yu. Ivkin*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, The Herzen State Pedagogical University of Russia;

e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Andrey A. Karpov, Cand. Sci. (Med.), St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: a--karpoff@mail.ru

Evgeniy B. Shustov, Dr. Sci. (Med.), Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: shustov-msk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author