



ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ

А.Е. Ким¹, Е.Б. Шустов^{2,*}

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

² ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

Новое производное диметиламиноэтанола, бутандиовой и транс-бутендиовой кислот (лабораторный шифр АДК-17) синтезировано на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (заведующий кафедрой проф. И.П. Яковлев) и представляет собой перспективное ноотропное и противоастеническое средство, планируемое к применению в виде пероральной лекарственной формы. Цель работы — получение расчетных фармакокинетических показателей и определение возможных для соединения путей биотрансформации. В качестве тест-системы для доклинического изучения фармакокинетики соединения были использованы кролики породы Советская шиншилла, у которых в соответствии с графиком осуществлялся забор крови из краевой вены уха и взятие проб мочи. Количественное определение в биосредах проводили с использованием жидкостного хроматографа Ultimate 3000 с масс-селективным детектором Q-Exactive с электрораспылительной ионизацией в соответствии с ОФС 1.2.1.100015 (Хроматография) Государственной Фармакопеи методом ультраэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (УЭЖХ-МС). Для проведения исследований фармакокинетики препарата АДК-17 была разработана методика измерений с пределом обнаружения в биосредах в диапазоне от 10^{-6} до 10^{-3} мг/мл. Фармакокинетические параметры показывают, что всасывание АДК-17 в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта происходит со средней скоростью, максимум концентрации в плазме крови при пероральном пути введения наблюдался между 60–90 мин. Период полувыведения из системного кровотока составляет 4,3 ч. Экскреция с мочой в первые 4 ч идёт с большой скоростью, но соединение детектируется в моче в течение 3-х сут и в крови в течение 2-х сут с момента введения.

Ключевые слова: фармакокинетика, фармакокинетическое моделирование, ультраэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием, диметиламиноэтанол

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ким А.Е., Шустов Е.Б. Особенности фармакокинетики нового производного диметиламиноэтанола при пероральном пути введения лабораторным животным. *Биомедицина*. 2023;19(3E):110–113. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-110-113>

Поступила 17.04.2023

Принята после доработки 17.05.2023

Опубликована 06.11.2023

PHARMACOKINETICS OF A NEW DIMETHYLAMINEETHANOL DERIVATIVE ADMINISTERED ORALLY TO LABORATORY ANIMALS

Aleksey E. Kim¹, Evgeny B. Shustov^{2,*}

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia
194044, Russian Federation, St. Petersburg, Akademika Lebedeva Str., 6

² Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, St. Petersburg, Bekhtereva Str., 1

A new derivative of dimethylaminoethanol, butanedioic and trans-butenedioic acids (laboratory code ADK-17) was synthesized at the Organic Chemistry Department of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPSPU). This promising nootropic and anti-asthmatic agent is planned for use in an oral dosage form. The aim was to calculate the pharmacokinetic parameters of the synthesized compound and to determine its possible biotransformation pathways. Rabbits of the Soviet Chinchilla breed were used as a test system in the preclinical study of the compound pharmacokinetics. In accordance with the designed schedule, blood was taken from the marginal vein of the ear, and urine samples were taken. Quantitative determination in biological media was carried out using an Ultimate 3000 liquid chromatograph with a Q-Exactive mass-selective detector with electrospray ionization in accordance with OFS 1.2.1.100015 (Chromatography) of the State Pharmacopoeia by ultra-performance liquid chromatography–mass spectrometry (UPLC-MS). To study the pharmacokinetics of the ADK-17 preparation, a measurement procedure was developed with a detection limit in biological media ranging from 10^{-6} to 10^{-3} mg/ml. The determined pharmacokinetic parameters show that the absorption of ADK-17 into the systemic circulation from the gastrointestinal tract occurs at an average rate, with its maximum concentration in blood plasma during the oral route of administration being observed between 60–90 min. The elimination half-life from the systemic circulation comprises 4.3 h. Urinary excretion in the first 4 h proceeds at a high rate; however, the compound is detected in the urine within 3 days and in the blood within 2 days from the moment of administration.

Keywords: pharmacokinetics, pharmacokinetic modeling, ultra performance liquid chromatography with mass spectrometric detection, dimethylaminoethanol

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

For citation: Kim A.E., Shustov E.B. Pharmacokinetics of a New Dimethylaminoethanol Derivative Administered Orally to Laboratory Animals. *Journal Biomed.* 2023;19(3E):110–113. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-110-113>

Submitted 17.04.2023

Revised 17.05.2023

Published 06.11.2023

Введение

Изучение фармакокинетики является обязательным этапом доклинического изучения перспективных для внедрения новых биологически активных веществ [7, 8]. Фармакокинетика является одной из основополагающих, базовых дисциплин в экспериментальной и клинической фармакологии, изучающей перемещение

и трансформацию лекарства в организме человека. Наглядным примером значимости этих процессов является фармакокинетическое моделирование [1-4].

Новое производное диметиламиноэтанола, бутандиовой и транс-бутендиовой кислот (лабораторный шифр АДК-17) синтезировано на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного

химико-фармацевтического университета (зав. каф. проф. И.П. Яковлев) и представляет собой перспективное ноотропное и противоастеническое средство, планируемое к применению в виде пероральной лекарственной формы. Для данного соединения ранее фармакокинетические показатели не определялись, в связи с чем **целью работы** было получение расчетных фармакокинетических показателей и определение возможных для соединения путей биотрансформации.

Материалы и методы

Для проведения исследований фармакокинетики препарата АДК-17 была разработана и валидирована методика измерений с пределом обнаружения в биосредах в диапазоне от 10^{-6} до 10^{-3} мг/мл. Количественное определение проводили с использованием жидкостного хроматографа Ultimate 3000 с масс-селективным детектором Q-Exactive с электрораспылительной ионизацией в соответствии с ОФС 1.2.1.100015 (Хроматография) методом ультраэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (УЭЖХ-МС). Аналитические характеристики для определения целевого соединения следующие: время удерживания 5,5 мин, массовое число регистрируемого дочернего иона (m/z) 145,04960.

В качестве тест-системы были использованы кролики породы Советская шиншилла массой тела 2,7–3,3 кг. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».

Тестируемую субстанцию вводили однократно в зависимости от выбора пути введения в ушную вену или перорально с помощью зонда в дозе 10 мг/кг. В качестве биологического материала для оценки фар-

макокинетических параметров использовали плазму крови. Отбор образцов крови производился перед началом эксперимента и через 0,1; 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0; 24,0 и 48,0 ч после введения исследуемой субстанции. Взятие проб мочи осуществлялось через 4, 24, 48, 72 и 96 ч. Анализ результатов проводили с использованием пакетов Statistica 13.0 и пакета SimBiology в составе программного комплекса Matlab-2021b.

Сравнительная оценка качества моделей свидетельствовала о сопоставимости двух- и трехкамерных моделей с более высоким качеством для двухкомпарментного способа аппроксимации данных [3].

Поиск метаболитов любого экзогенного соединения выполнялся в два этапа: теоретические исследования с использованием пакетов прикладных программ по возможным путям биотрансформации целевых компонентов и экспериментальные исследования при введении лабораторным животным анализируемых веществ [5]. Для теоретического моделирования возможных метаболических реакций с участием широкого круга семейств ферментов использовали программу Metabolizer ChemAxon Ver 14.12.15.

Результаты исследований

Установлено, что при метаболической трансформации препарат АДК-17 может образовывать четыре возможных основных метаболита: 1 — продукт гидролиза по эфирной связи, 2 — продукт деметилирования, 3 — продукт гидроксирования, 4 — продукт гидроксирования и окисления.

При анализе фактических масс-хроматограмм обращает на себя внимание присутствие как катионной (непротонированной или протонированной) и анионной части препарата АДК-17, так и низкоамплитудных пиков предсказанных метаболитов. Катионная часть молекулы присутствует в плазме крови и моче практически в неиз-

менном виде. Метаболит, представляющий продукт гидролиза эфирной части, определяется в плазме крови на грани чувствительности методик.

Заключение

На основании полученных данных были вычислены основные фармакокинетические параметры соединения АДК-17 при пероральном пути введения. Всасывание действующего вещества в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта происходит со средней скоростью, максимум концентрации в плазме крови кроликов

наблюдался между 60–90 мин. Объем распределения составил 50 л/кг, что свидетельствует об эффективном перераспределении соединения из кровяного русла в ткани. Период полувыведения из системного кровотока составляет 4,3 ч. Клиренс соединения 0,23 мл/мин. Экскреция АДК-17 с мочой в первые 4 ч идет с большой скоростью, препарат в это время в основном элиминирует с мочой в неизменном виде. Следовое количество препарата определяется в крови в течение 2-х сут с момента введения, в моче — в течение 3-х сут.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. *Фармакокинетика*. Р.-н.-Д.: Феникс, 2001:384. [Karkischenko N.N., Khoron'ko V.V., Sergeeva S.A., Karkischenko V.N. *Pharmacokinetics*. Rostov-on-Don: Feniks Publ., 2001:384. (In Russian)].
2. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. *Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение*. М.: Издательство РАМН, 2003:208. [Sergienko V.I., Dzhelliff R., Bondareva I.B. *Prikladnaya farmakokinetika: osnovnyye polozheniya i klinicheskoe primeneniye* [Applied Pharmacokinetics: Fundamentals and Clinical Applications]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2003:208. (In Russian)].
3. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. *Клиническая фармакокинетика*. М.: Медицина, 1985:464. [Kholodov L.E., Yakovlev V.P. *Clinical pharmacokinetics*. Moscow: Meditsina Publ., 1985:464. (In Russian)].
4. Bayer A.S., Crowell D., Nast C.C., Norman D.C., Borrelli R.L. Intravegetation antimicrobial distribution in aortic endocarditis analyzed by computer-generated model. Implications for treatment. *Chest*. 1990;97(3):611–617. DOI: 10.1378/chest.97.3.611.
5. O'Connor D., Mortishire-Smith R. High-throughput bioanalysis with simultaneous acquisition of metabolic route data using ultra performance liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2006;385(1):114–121. DOI: 10.1007/s00216-006-0353-1.
6. Smith D.A., Allerton C., Kalgutkar A.S., van de Waterbeemd H., Walker D.K. *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012:257. DOI: 10.1002/9783527645763.
7. Zaragoza D.F. *Lead Optimization for Medicinal Chemists*. Baltimore: Wiley, 2012:622. DOI: 10.1002/9783527645640.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ким Алексей Евгеньевич, к.м.н., доц., ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
e-mail: alexpann@mail.ru

Aleksey E. Kim, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia;
e-mail: alexpann@mail.ru

Шустов Евгений Борисович*, д.м.н., проф., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Evgeny B. Shustov*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author