



Экспериментальная фармакокинетика нового противопаркинсонического средства АДК-1113

© Кравцова О. Ю., Дворянинов Д. А., Колыванов Г. Б., Литвин А. А.,
Грибакина О. Г., Жердев В. П.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Изучена фармакокинетика нового противопаркинсонического средства АДК-1113 после однократных внутривенного и внутрижелудочного введения мышам в дозах 10 и 20 мг/кг, соответственно. Абсолютная биодоступность составила 10,1–16,3 %, что говорит о потенциальной возможности разработки лекарственной формы для приёма внутрь.

Ключевые слова: АДК-1113; противопаркинсоническое средство; высокоэффективная жидкостная хроматография тандемная масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС/МС); доклиническая фармакокинетика; абсолютная биодоступность

Для цитирования:

Кравцова О. Ю., Дворянинов Д. А., Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Грибакина О. Г., Жердев В. П. Экспериментальная фармакокинетика нового противопаркинсонического средства АДК-1113. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(1):27–31. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-27-31>. EDN: KNFZMY

Поступила: 03.03.2024. **В доработанном виде:** 03.03.2024. **Принята к печати:** 27.03.2024. **Опубликована:** 31.03.2024.

Experimental pharmacokinetics of a new antiparkinsonian drug ADK-1113

© Oxana Yu. Kravtsova, Dmitriy A. Dvoryaninov, Gennadiy B. Kolyvanov, Alexander A. Litvin, Oxana G. Gribakina, Vladimir P. Zherdev
FSBSI "Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies", Moscow, Russian Federation

Abstract

The pharmacokinetics of a new antiparkinsonian drug ADK-1113 after single intravenous and intragastric administrations in mice at doses of 10 and 20 mg/kg was studied. The absolute bioavailability was 10.1–16.3 % that indicates on potential possibility of preparing a dosage form for oral administration.

Keywords: antiparkinsonian drug (ADK-1113); preclinical pharmacokinetics; tandem-HPLC-mass spectrometry; absolute bioavailability

For citations:

Kravtsova OYu, Dvoryaninov DA, Kolyvanov GB, Litvin AA, Gribakina OG, Zherdev VP. Experimental pharmacokinetics of a new antiparkinsonian drug ADK-1113. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(1):27–31. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-27-31>. EDN: KNFZMY

Received: 03.03.2024. **Revision received:** 13.03.2024. **Accepted:** 27.03.2024. **Published:** 31.03.2024.

Введение / Introduction

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», в результате исследований в ряду производных адамантана, было выявлено соединение 5-этоксип-2-[N-(адамант-1-ил)-N-метиламино]-этилтиобензимидазол (в виде дигидрохлорида) с рабочим шифром АДК-1113 (рис. 1), которое по своей противопаркинсонической активности, изученной в экспериментальных моделях паркинсонического синдрома, как минимум, не уступает другому производному адамантана — гимантану (N-(2-адамантил)-гексаметиленмин гидрохлорид) [1, 2].

Необходимым этапом разработки оригинального лекарственного средства (ЛС) является доклиническое изучение его фармакокинетики (ФК) [3].

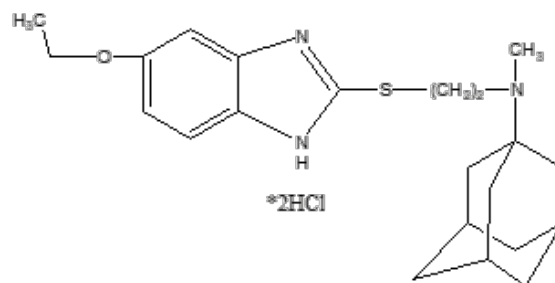


Рис. 1. Структурная формула АДК-1113 (в виде дигидрохлорида)

Fig. 1. Structural formula of ADK-1113 (dihydrochloride)

Цель данного исследования — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) изучить ФК АДК-1113 в плазме крови мышей после однократных внутривенного (в/в) и внутрижелудочного (в/ж) введений и определить его абсолютную биодоступность.

Методика исследования / Study method

Исследование проведено на половозрелых беспородных мышках-самцах с массой тела 21 ± 2 г. Животные содержались в лабораторном виварии при $20-22^\circ\text{C}$, относительной влажности воздуха 45–65 %, имели свободный доступ к корму и воде. Эксперименты проводили в соответствии с «Руководством по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» (Рекомендации коллегии Совета Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33).

Фармацевтическую субстанцию АДК-1113 вводили животным однократно в физиологическом растворе (истинный раствор) в/ж в дозе 20 мг/кг и в/в — 10 мг/кг. Содержание АДК-1113 определяли в плазме крови до введения (контроль) и через 0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 4 и 6 ч после введения. Поскольку на каждую временную точку использовали по 5 животных, результирующая ФК кривая была построена по усреднённым концентрациям, поэтому при расчётах ФК параметров отсутствует статистическая обработка результатов.

Пробы крови мышей получали декапитацией животных с последующим центрифугированием при 13500 об/мин в течение 15 мин для отделения плазмы (антикоагулянт — 5 % $\text{K}_2\text{ЭДТА}$). Далее образцы плазмы крови замораживали при -40°C и хранили без добавления консервантов до анализа.

Количественное определение АДК-1113 в плазме крови животных осуществляли с помощью валидированной методики ВЭЖХ-МС/МС (масс-спектрометр — тройной квадруполь TSQ Altis, Thermo Scientific, США) [4]. Детектирование АДК-1113 проводили методом ионизации электроспрей, регистрируя положительные ионы в MRM-режиме (MRM — Multiple Reaction Monitoring — режим мониторинга множественных реакций). MRM переход целевого соединения: $386,3 \rightarrow 192,2$ m/z . Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Luna C18(2), 3,0 мкм, $20 \times 4,0$ мм (Phenomenex, США) в градиентном режиме элюирования (скорость потока 1 мл/мин, общее время анализа 3,5 мин). Подвижная фаза состояла из ацетонитрила и воды, содержащих 0,1 % муравьиной кислоты. В этих условиях время удерживания АДК-1113 составило $0,95 \pm 0,02$ мин. Для извлечения АДК-1113 из биоматериала и осаждения белков плазмы крови использовали ацетонитрил. Нижний предел количественного определения АДК-1113 в плазме крови животного составлял 2,5 нг/мл.

На основании данных «концентрация (С, нг/мл) — время (t, ч)» непараметрическим методом интегральных статистических моментов были рассчитаны следующие ФК параметры [5, 6]:

$\text{AUC}_{0 \rightarrow t}$ (нг×ч/мл) — площадь под ФК кривой «концентрация ЛС — время». $\text{AUC}_{0 \rightarrow t}$ рассчитывается с использованием линейно-логарифмического метода трапеций от момента введения до конкретного временного интервала;

$\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ (нг×ч/мл) — площадь под ФК кривой «концентрация ЛС — время». $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ рассчитывается с использованием линейно-логарифмического метода трапеций от момента введения до бесконечности (сумма $\text{AUC}_{0 \rightarrow t}$ и экстраполируемой площади, вычисленной на основании значения последней наблюдаемой концентрации и k_{el});

C_0 (нг/мл) — концентрация ЛС в плазме крови сразу после импульсного (болюсного) внутрисосудистого введения. Определяется как величина отрезка, отсекаемого на оси ординат при экстраполяции прямой (линейной зависимости в координатах $\lg[C(t)] - t$) к точке $t = 0$;

$C_{\max}$ (нг/мл) — максимальная концентрация ЛС в плазме крови при внутрисосудистом введении;

$T_{\max}$ (ч) — время достижения максимальной концентрации ЛС в плазме крови при внутрисосудистом введении;

$C_{\max}/\text{AUC}$ (1/ч) — ФК параметр, характеризующий скорость всасывания ЛС в системный кровоток при внутрисосудистом введении;

k_{el} (1/ч) — константа скорости элиминации — параметр, характеризующий скорость выведения вещества из плазмы крови — абсолютное значение наклона конечного логарифмически линейного участка, идентифицированного на ФК кривой;

$t_{1/2}$ (ч) — период полувыведения — период, за который выводится половина введённой и всосавшейся дозы ЛС — рассчитывается как $t_{1/2} = \ln 2/k_{el}$;

V_d (л/кг) — кажущийся объём распределения — мера кажущегося пространства, в котором были бы равномерно распределены молекулы ЛС, если бы они имели ту же концентрацию (C_0), что и в плазме крови, $V_d = D/\text{AUC} \times k_{el}$, где D — доза (после внутрисосудистого введения);

Cl (л/ч/кг) — клиренс — объём плазмы, который очищается от препарата в единицу времени, $\text{Cl} = V_d \times k_{el}$ или $\text{Cl} = D/\text{AUC}$ (после внутрисосудистого введения);

f_a (%) — абсолютная биодоступность — степень абсорбции ЛС в системный кровоток при внутрисосудистом введении. Существуют разные подходы для расчёта абсолютной биодоступности, наиболее общий:

$$f_a = \frac{\text{AUC}_{\text{EV}} \times D_{\text{IV}}}{\text{AUC}_{\text{IV}} \times D_{\text{EV}}}, \quad (1)$$

где AUC_{EV} и AUC_{IV} — соответственно площади под кривыми зависимости «концентрация (С, нг/мл) —

время (t, ч)» после внесосудистого и внутривенного введений ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$); D_{IV} и D_{EV} — соответственно величины доз для соответствующих путей введения (использовали $AUC_{0 \rightarrow \infty}$).

Однако, чтобы результаты исследований были достоверны, как внутрисосудистое, так и внесосудистое введение изучаемого ЛС должно проводиться на одних и тех же объектах исследования. Реально используются разные группы животных (внутри- и межиндивидуальные вариации в элиминации), поэтому проводится коррекция по наблюдаемой терминальной константе скорости элиминации (k_{el}) [7], а именно:

$$f_a = \frac{(k_{el} \times AUC)_{EV} \times D_{IV}}{(k_{el} \times AUC)_{IV} \times D_{EV}}, \quad (2)$$

где AUC_{EV} и AUC_{IV} — соответственно площади под кривыми зависимости «концентрация (C, нг/мл) — время (t, ч)» после внесосудистого и в/в введений ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$); D_{IV} и D_{EV} — величины доз для соответствующих путей введения; $k_{el EV}$ и $k_{el IV}$ — величины констант скоростей элиминации для соответствующих путей введения.

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

Усреднённые ФК профили АДК-1113 в плазме крови мышей после однократных в/ж и в/в введений представлены на рис. 2. ФК характеристики исследуемого соединения в плазме крови животных после однократного в/ж и в/в введений представлены в табл. 1.

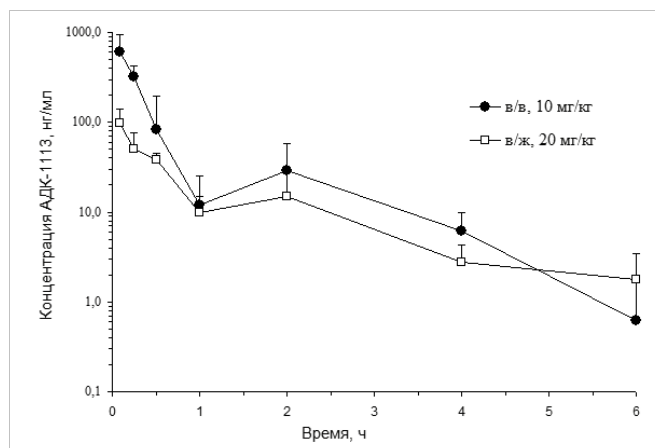


Рис. 2. Усреднённые фармакокинетические профили АДК-1113 в плазме крови мышей после однократных внутривенного (доза 10 мг/кг) и внутрижелудочного (доза 20 мг/кг) введений фармацевтической субстанции ($n = 5$; среднее $\pm$ стандартное отклонение)

Fig. 2. Average pharmacokinetic profiles of ADK-1113 in the mice blood plasma after single intravenous (dose 10 mg/kg and intragastral (dose 20 mg/kg) administrations of pharmaceutical substance ($n = 5$; mean $\pm$ standard deviation)

Таблица 1

Фармакокинетические параметры АДК-1113 в плазме крови мышей после однократных внутрижелудочного (в/ж) и внутривенного (в/в) введений

Table 1

Pharmacokinetic parameters of ADK-1113 in the mice blood plasma after single intragastral (i/g) and intravenous (i/v) administrations of pharmaceutical substance

Параметр	Ед. изм.	Путь введения	
		в/ж	в/в
Доза	мг/кг	20	10
C_{max} , C_0	нг/мл	97,6	965,0
T_{max}	ч	0,083	—
AUC_{0-t}	нг/мл $\times$ ч	68	218
$AUC_{0-\infty}$	нг/мл $\times$ ч	71	218
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$	1/ч	1,375	--
$t_{1/2}$	ч	1,15	0,71
k_{el}	1/ч	0,603	0,975
V_d	л/кг	—	47,1
Cl	л/ч/кг	—	45,9
f_a (1)	%	16,3	—
f_a (2)		10,1	--

После в/ж введения мышам соединение АДК-1113 быстро всасывалось из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация (C_{max} — 97,6 нг/мл) в плазме крови регистрировалась через 0,083 ч (T_{max}), а параметр, характеризующий скорость всасывания, $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, составил 1,375 1/ч. Соединение АДК-1113 определялось в плазме крови на протяжении 6 ч. Учитывая, что период полуэлиминации ($t_{1/2el}$) составил 1,2 ч, АДК-1113 можно условно отнести к группе «долгоживущих» ЛС [8].

После в/в введения АДК-1113, так же как и в случае в/ж введения, определялся в плазме крови на протяжении 6 ч ($t_{1/2}$ составил 0,7 ч). Кажущаяся начальная концентрация (C_0) АДК-1113 в плазме крови мышей составила 965,0 нг/мл. Величина кажущегося объёма распределения (V_d) АДК-1113 после в/в введения равнялась 47,1 л/кг. V_d обычно не эквивалентен физиологическому объёму, а отражает распределение препарата и степень его связывания в организме. Так, если ЛС связывается преимущественно белками крови, V_d будет меньше, чем реальный. С другой стороны, преимущественное связывание ЛС во внесосудистом пространстве приводит к превышению значения V_d над реальным объёмом. В нашем случае, расчёт величины V_d показал достаточно высокие значения, указывающие на то, что АДК-1113 распределяется во внесосудистом пространстве (органах) животных и может накапливаться в тканях [6, 8], так же как и гимантан, V_d которого в организме крыс после однократного в/в введения в 2 раза больше и составляет 94,4 л/кг. Сравнивая ФК параметры гимантана после одно-

кратного в/ж введения крысам, стоит отметить, что по сравнению с АДК-1113, он всасывается медленнее ($T_{\max} = 0,25$ ч против 0,083 ч; скорость всасывания в 3,3 раза меньше) и более медленно выводится ($t_{1/2} = 3,5$ ч, что в 3 раза дольше) [9].

Несмотря на большие различия в скорости всасывания сравниваемых ЛС, степень их биодоступности была соизмерима. Так, величина абсолютной биодоступности АДК-1113 после в/ж введения, рассчитанная без и с учётом наблюдаемой терминальной константы скорости элиминации (уравнения 1 и 2, соответственно) составила 16,3 и 10,1 % и для гимантана — 14,1 и 8,2 % [9].

Заключение / Conclusion

В целом можно заключить, что АДК-1113 по своим ФК характеристикам и профилю является конкурентноспособным в сравнении со своим прототипом — гимантаном. Также необходимо отметить, что абсолютная биодоступность соединения АДК-1113 после в/ж введения, говорит о потенциальной возможности разработки его лекарственной формы для приёма внутрь.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Кравцова Оксана Юрьевна

к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-2007>
РИНЦ SPIN-код: 1733-2330

Oxana Yu. Kravtsova

PhD, Cand. Sci. (Biology), leading research scientist of the laboratory of pharmacokinetics Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-2007>
RSCI SPIN code: 1733-2330

Дворянинов Дмитрий Александрович

м. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
РИНЦ SPIN-код: 4126-9549

Dmitriy A. Dvoryaninov

Junior researcher of the laboratory of pharmacokinetics Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
RSCI SPIN code: 4126-9549

Колыванов Геннадий Борисович

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2571-0047>
РИНЦ SPIN-код: 2538-8639

Gennady B. Kolyvanov

PhD, Dr. Sci. (Biology), leading researcher of the laboratory of pharmacokinetics Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2571-0047>
RSCI SPIN code: 2538-8639

Литвин Александр Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических
технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: litbiopharm@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-3457>
РИНЦ SPIN-код: 6193-5770

Alexander A. Litvin

Corresponding author

PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading researcher of the
laboratory of pharmacokinetics Federal Research
Center for Innovator and Emerging Biomedical and
Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian
Federation
e-mail: litbiopharm@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-3457>
RSCI SPIN code: 6193-5770

Грибакина Оксана Геннадьевна

к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических
технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-4346>
РИНЦ SPIN-код: 6266-8161

Oxana G. Gribakina

PhD, Cand. Sci. (Biology), senior research scien-
tist of the laboratory of pharmacokinetics Federal
Research Center for Innovator and Emerging Bio-
medical and Pharmaceutical Technologies, Moscow,
Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-4346>
RSCI SPIN code: 6266-8161

Жердев Владимир Павлович

д. м. н., профессор, заведующий лабораторией
фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных
и перспективных биомедицинских и фармацев-
тических технологий», Москва, Российская
Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
РИНЦ SPIN-код: 2213-9592

Vladimir P. Zherdev

PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of laboratory
pharmacokinetics Federal Research Center for In-
novator and Emerging Biomedical and Pharmaceu-
tical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>
RSCI SPIN code: 2213-9592

Список литературы / References

1. Капица И.Г., Воронина Т.А. Антипаркинсоническая активность адамантильного производного бензимидазола АДК-1113. *Экспер. и клин фармакол.* 2023;86(11S):68-68. [Kapitsa IG, Voronina TA. Antiparkinsonicheskaya aktivnost adamantyl'nogo proizvodnogo benzimidazola ADK-1113. *Exper. Clin. Pharmacol.* 2023;86(11S):68-68. (In Russ.).] doi: 10/30906/ekf-2023-86s-68a.
2. Ragshaniya A, Kumar V, Tital RK, Lal K. Nascent pharmacological advancement in adamantane derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2024 Mar;357(3):e2300595. doi: 10.1002/ardp.202300595.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Методические рекомендации по проведению доклинических исследований фармакокинетики новых лекарственных средств / Миронов А. Н. (ред.). М.: Гриф и К, 2012. С. 865-880. [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy farmakokinetiki novykh lekarstvennykh sredstv. Mironov AN. Moscow: Grif and K, 2012. P. 865-880. (In Russ.).]
4. Кравцова О.Ю., Дворянинов Д.А., Колыванов Г.Б. и др. Количественное определение нового противопаркинсонического средства АДК-1113 в плазме крови мышей методом высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Экспер. и клин фармакол.* 2024;87(2):6-12. [Kravtsova OYu, Dvoryaninov DA, Kolyvanov GB, et al. Quantification of a new antiparkinsonian agent ADK-1113 in mouse blood plasma by high performance liquid chromatography –

tandem mass spectrometry. *Exper. Clin. Pharmacol.* 2024;87(2):6-12. (In Russ.).] doi: 10/30906/0869-2092-2024-87-2-6-12.

5. Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. — Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2002 (ООО Момент). 185, [3] с. [Osnovy farmacokinetiki. Miroshnichenko II. Geotar-Med. Moscow: 2002 (In Russ.).] ISBN 5-9231-0211-0.

6. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / Сергиенко В. И., Джеллифф Р., Бондарева И. Б.; Рос. акад. мед. наук. Москва : Изд-во Рос. акад. мед. наук, 2003. 208 с. [Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozheniya i klinicheskoe primeneniye. Sergienko VI, Gelliff R, Bondareva IB. Moscow: Izd-vo Ros. akad. med. nauk. 2003. (In Russ.).] ISBN 5790100317.

7. Фармакокинетика / Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько, С.А. Сергеева, В.Н. Каркищенко. Ростов н/Д : Феникс, 2001. 381 с. [Farmacokinetika. Karkishenko NN, Khoronko VV, Sergeeva SA, Karkishenko VN. Rostov-na-Donu: 2001. (In Russ.).] ISBN: 5-222-01504-1.

8. Edward H. Kerns and Li Di. Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, 1st ed., Elsevir, Amsterdam-Boston-London, 2008.

9. Литвин Е.А. Биотрансформация и фармакокинетика нового противопаркинсонического препарата гимантана (экспериментальное исследование). Автореф. дис. канд. биол. наук. М.; 2012. [Litvin EA. Biotrasformaciya i farmacokinetika novogo protivoparkinsonicheskogo preparata gimantana (experimentalnoe issledovanie). Autoabstract diss. candidate of biological sciences. Moscow; 2012. (In Russ.).] <https://elck.ru/3A9NQ7>.