УДК: 616.858-008.6
DOI: 10.37489/2587-7836-2025-2-51-56
EDN: JZWYOV

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

CC BY 4.0

Фармакокинетика нового потенциального антипаркинсонического средства АДК-1113 у мышей после различных режимов дозирования

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

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

Аннотация

На мышах изучена фармакокинетика соединения АДК-1113 при разных режимах дозирования.

Целью настоящего исследования явилось изучение фармакокинетики АДК-1113 после его многократного внутрибрюшинного введения.

Методы. Исследование проведено на беспородных мышах-самцах. Концентрации АДК-1113 в плазме крови животных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Оценку фармакокинетических параметров проводили модельно-независимым методом.

Результаты. После однократного и многократного (4 раза с интервалом дозирования — 2,8 ч) внутрибрюшинного введения в дозе 10 мг/кг исследуемое вещество в плазме крови животных определялось на протяжении 4 ч. Режим введения АДК-1113 не влияет на величину его периода полувыведения и среднее время удерживания в организме. Установлено, что АДК-1113 не кумулируется в организме мышей.

Ключевые слова: фармакокинетика; антипаркинсоническое средство; АДК-1113; мыши; многократное введение; кумуляция

Для цитирования:
Дворянинов Д. А., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г., Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Жердев В. П., Дорофеев В. Л. Фармакокинетика нового потенциального антипаркинсонического средства АДК-1113 у мышей после различных режимов дозирования. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2025;(2):51–56. https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-51-56. EDN: JZWYOV
Поступила: 15.05.2025. **В доработанном виде:** 16.06.2025. **Принята к печати:** 27.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Pharmacokinetics of the new potential antiparkinsonian agent ADK-1113 after different dosage regimens in mice

Dmitriy A. Dvoryaninov, Oxana Yu. Kravtsova, Oxana G. Gribakina, Gennadiy B. Kolyvanov, Alexander A. Litvin, Vladimir P. Zherdev, Vladimir L. Dorofeev
Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

The pharmacokinetics of ADK-1113 were studied in mice treated with different dosage regimens.

Objective. This study aimed to investigate ADK-1113 pharmacokinetics after multiple intraperitoneal administrations.

Methods. This study was conducted on male outbred mice. The concentrations of ADK-1113 in the blood plasma were determined using high-performance liquid chromatography with mass-spectrometric detection. The pharmacokinetic parameters were evaluated using a model-independent method.

Results. The test substance in the blood plasma was determined for 4 h after single and multiple (four times with a dosage interval of 2.8 h) intraperitoneal administrations at a dose of 10 mg/kg. ADK-1113 administration mode did not affect its half-life or mean residence time. ADK-1113 did not accumulate in mice.

Keywords: preclinical pharmacokinetics; antiparkinsonian agent; ADK-1113; mice; multiple administration; accumulation

For citations:
Dvoryaninov DA, Kravtsova OYu, Gribakina OG, Kolyvanov GB, Litvin AA, Zherdev VP, Dorofeev VL. Pharmacokinetics of the new potential antiparkinsonian agent ADK-1113 after different dosage regimens in mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2025;(2):51–56. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-51-56. EDN: JZWYOV
Received: 15.05.2025.. **Revision received:** 16.06.2025. **Accepted:** 27.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Паркинсонизм — один из наиболее распространённых полиэтиологичных синдромов в клинической неврологии, второе по частоте нейродегенеративное заболевание человека (после болезни Альцгеймера) и встречается практически повсеместно. Вполне очевидна актуальность поиска новых средств для лечения болезни Паркинсона в современной нейропсихофармакологии. В качестве потенциальных антипаркинсонических средств определённый интерес представляют адамантильные производные бензимидазола, к которым относится соединение 5-этокси-2-[N-(адамант-1-ил)-N-метиламино)-этилтиобензимидазол] (в виде дигидрохлорида) с рабочим шифром АДК-1113.

Необходимым этапом разработки оригинального лекарственного средства (ЛС) является доклиническое изучение его фармакокинетики (ФК) [1]. Ранее на мышах была изучена ФК соединения АДК-1113 при разных путях введения. После однократного внутрижелудочного (в/ж) и внутривенного (в/в) введений в дозах 20 и 10 мг/кг соответственно исследуемое вещество в плазме крови животных определялось на протяжении 6 ч. Период полувыведения АДК-1113 из плазмы крови составил 0,7 ч после в/в введения и 1,2 ч после в/ж. Абсолютная биодоступность соединения АДК-1113 после однократного в/ж введения составила 10,1–16,3 % [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение ФК АДК-1113 после его многократного внутрибрюшинного (в/б) введения. Результаты ФК исследования после многократного введения ЛС необходимо сопоставить с данными его ФК, полученными после однократного введения. Таким образом, представляется возможным оценить изменения в выведении ЛС и предсказать уровень его стационарной концентрации (в пределах интервала дозирования) по данным, полученным после его однократного введения.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследовании использовали фармацевтическую субстанцию АДК-1113 (серия 280125), синтезированную в лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», как описано ранее [3]. Субстанция представляет собой гомогенный порошок белого цвета, хорошо растворима в воде, растворима в диметилсульфоксиде.

Исследование проводили на половозрелых (возрастом 10–12 недель) белых беспородных мышах–самцах с массой тела 20±2 г. Животные содержались в лабораторном виварии при 20–22 °С, 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). Исследование было одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», протокол № 9 от 02.06.2025.

Фармацевтическую субстанцию АДК-1113 вводили животным в физиологическом растворе (истинный раствор) в/в в дозе 10 мг/кг. Содержание ЛС определяли в плазме крови до введения (контроль) и через: 0,083; 0,25; 0,5; 1; 2 и 4 ч после его однократного введения и при многократном введении после четвёртого (всего 4 введения с интервалом дозирования — 2,8 ч) Считается, что состояние равновесия достигается через 4–5 периодов полувыведения ЛС [4]. В нашем исследовании интервал дозирования (τ) составил 2,8 ч, что составило 4 периода полувыведения АДК-1113. На каждый временной интервал использовали по 3 животных. Образцы крови получали декапитацией мышей с последующим центрифугированием при 5400 g в течение 15 мин для отделения плазмы (антикоагулянт 5 % K_2ЭДТА). Далее образцы плазмы крови замораживали при –50 °С и хранили без добавления консервантов до анализа.

Количественное определение АДК-1113 в плазме крови животных проводили с помощью валидированной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Линейность методики (2,5÷1000 нг/мл) подтверждена высоким коэффициентом корреляции (>0,99, $n = 3$). Процент извлечения АДК-1113 из плазмы крови в среднем составил 76,3±3,9 %. Нижний предел количественного определения составил 2,5 нг/мл плазмы крови. Правильность в течение одного рабочего цикла была 95,5÷113,3 % и между циклами — 100,3÷107,9 %, прецизионность в течение одного рабочего цикла — 2,5÷12,5 % и между циклами — 5,7÷10,0 %. Изучение стабильности АДК-1113 выявило, что целевое соединение устойчиво в биоматериале при комнатной температуре (4 ч), при нахождении в термостатируемом автосэмплере (8 °С) в течение аналитического эксперимента, при длительном хранении при –50 °С в течение 30 суток, а также, если подвергается нескольким циклам замораживания / размораживания (3 цикла) [5].

На основании данных «концентрация (С, нг/мл) — время (t, ч)» непараметрическим методом интегральных статистических моментов были рассчитаны основные ФК параметры [6, 7] («MS Excel», Microsoft Corp., США) [7].

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

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

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

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

C_{avg} — средняя стационарная концентрация в течение интервала дозирования;

V_d /F — кажущийся объём распределения после внесосудистого введения;

Cl /F — общий плазменный клиренс после внесосудистого введения;

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 $t_{1/2} = \ln 2/k_{el}$;

MRT (ч) — среднее время удерживания ЛС в организме.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Усреднённые ФК профили АДК-1113 в плазме крови мышей после различных режимов введения представлены на рис. 1 в полулогарифмической системе координат. Соответствующие ФК характеристики исследуемого соединения в плазме крови животных представлены в табл. 1.

Для достижения стационарных концентраций ЛС в организме животного/человека, независимо от пути введения, используют повторяющееся дозирование через одинаковые промежутки времени (интервал дозирования — τ). Если рассматривать динамику концентрации АДК-1113 в рамках отдельного интервала дозирования (рис. 1, однократное введение), то можно отметить, что концентрация сначала быстро растёт, достигая своего максимума уже к 0,083 ч после введения, и далее падает в соответствии с соотношением скоростей всасывания и распределения/выведения.

Зная константу скорости элиминации ЛС или время его полувыведения, можно с определённой долей достоверности предсказать степень его кумуляции при повторяющемся режиме дозирования. Так, если АДК-1113 вводить с интервалом дозирования, равным времени его полувыведения (0,7 ч, табл. 1) кумуляция в стационарном состоянии будет приблизительно в два раза больше по сравнению с первой дозой, т. е. C_{max} в стационарном состоянии будет в два раза превышать аналогичный параметр после введения первой дозы.

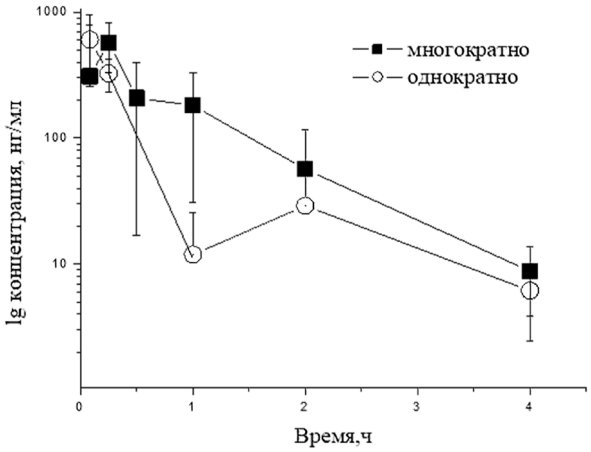

Рис. 1. Фармакокинетические профили АДК-1113 в плазме крови мышей после однократного и многократного (4 раза) внутрибрюшинного введения в дозе 10 мг/кг, (n = 3; среднее арифметическое ± стандартное отклонение)

Fig. 1. Pharmacokinetic curves of ADK-1113 in the mouse blood plasma after single and multiple (4-fold) intravenous administrations in dose 10 mg/kg, (n = 3; mean ± SD)

Таблица 1

Фармакокинетические параметры АДК-1113 в плазме крови мышей после различных режимов введения в дозе 10 мг/кг

Table 1

Pharmacokinetic parameters of ADK-1113 in the mouse blood plasma after different regimens of administration in dose 10 mg/kg

Параметр	Размерность	Кратность введения	
		4	1
τ	ч	2,8	-
C_{max}	нг/мл	573	604
T_{max}	ч	0,25	0,083
AUC_{0-t}	нг/мл×ч	446	257
$AUC_{0-\infty}$	нг/мл×ч	455	258
C_{avg}	нг/мл	159	–
R_{ac}	–	0,95 (для C_{max}) 1,74 (для AUC_{0-t})	–
V_d /F	л/кг	22,3	39,0
Cl /F	л/ч/кг	22,4	39,7
k_{el}	$ч^{-1}$	0,986	0,993
$t_{1/2}$	ч	0,70	0,70
MRT	ч	1,09	1,13

Для облегчения расчёта схем дозирования ЛС часто используют среднюю стационарную концентрацию в течение интервала дозирования (C_{avg}), которую можно найти по формуле [7, 8]:

$$C_{avg} = \frac{\int_0^{\tau} C(t)dt}{\tau} = \frac{AUC_{0-t}}{\tau}. \quad (1)$$

В нашем исследовании C_{avg} составила 159 нг/мл, что в 3,8 и 3,6 раза ниже C_{max} после однократного и 4-кратного введения АДК-1113 соответственно. Таким образом, при разработке режима многократного (хронического) введения исследуемого ЛС экспериментальным животным можно использовать интервал дозирования до 3 ч.

В то же время степень кумуляции препарата определяют R_{ac} (accumulation ratio — кумуляционное соотношение), сравнивая величины C_{max} либо AUC после первого и *n*-го введений ЛС соответственно [6, 9, 10]. Величина R_{ac} АДК-1113 для C_{max} составила 0,95 и для AUC_{0-t} — 1,74. Полученные данные указывают, что АДК-1113 практически не кумулируется в организме мышей. В доступной нам справочной литературе однозначных указаний о том, что то или иное значение R_{ac} является критическим с точки зрения безопасности дозирования ЛС, отсутствует. Известно, что при многократном введении ЛС может наблюдаться индукция / ингибирование ферментов, метаболизирующих препарат, что приводит к изменению скорости его элиминации. В данном исследовании установлено, что для АДК-1113 величины дозонезависимых параметров, характеризующих скорость его элиминации: период полувыведения ($t_{1/2}$) и среднее время удерживания ЛС в организме (MRT) с ростом числа доз (см. табл. 1) практически не изменились. Кроме того, уменьшился кажущийся объём распределения (V_d/F) — с 39,0 до 22,3 л/кг и общий плазменный клиренс (Cl /F) — с 39,7 до 22,4 л/ч/кг. Полученные результаты указывают на то, что АДК-1113, по-видимому, не кумулируется в организме мышей.

Заключение / Conclusion

В ходе исследования оценивалась фармакокинетика нового потенциального антипаркинсонического средства АДК-1113 у мышей после различных режимов введения (однократного и 4-кратного). На основании рассчитанных фармакокинетических параметров кумулирующий эффект исследуемого соединения не выявлен.

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.

Funding
The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Дворянинов Дмитрий Александрович — м. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dvoryaninov_da@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-0663-1741
РИНЦ SPIN-код: 4126-9549

Dmitry A. Dvoryaninov — Junior Research Scientist of the Laboratory of Pharmacokinetics, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dvoryaninov_da@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-0663-1741
RSCI SPIN code: 4126-9549

Кравцова Оксана Юрьевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kravtsova_ou@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0693-2007
РИНЦ SPIN-код: 1733-2330

Oksana Yu. Kravtsova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Pharmacokinetics Laboratory, Federal Research Center of Original and Promising Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kravtsova_ou@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0693-2007
RSCI SPIN code: 1733-2330

Грибакина Оксана Геннадьевна — к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: gribakina_og@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4604-4346
РИНЦ SPIN-код: 6266-8161

Oxana G. Gribakina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Scientist of the Laboratory of Pharmacokinetics, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: gribakina_og@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4604-4346
RSCI SPIN code: 6266-8161

Колыванов Геннадий Борисович — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kolyvanov_gb@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2571-0047
РИНЦ SPIN-код: 2538-8639

Gennady B. Kolyvanov — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Pharmacokinetics, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kolyvanov_gb@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2571-0047
RSCI SPIN code: 2538-8639

Литвин Александр Алексеевич — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: litvin_aa@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2818-3457
РИНЦ SPIN-код: 6193-5770

Alexander A. Litvin — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Pharmacokinetics, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: litvin_aa@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2818-3457
RSCI SPIN code: 6193-5770

Жердев Владимир Павлович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: zherdev_vp@academpharm.ru
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 Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: zherdev_vp@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2710-7134
RSCI SPIN code: 2213-9592

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и.о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-3584-3742

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-3584

Список литературы / References

1. 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 doklinicheskih issledovanij farmakokinetiki novyh lekarstvennyh sredstv. Ed by Mironov AN. Moscow: Grif and K, 2012. P. 865-880. (In Russ.)]. Доступно по: https://clck.ru/3BEMMg. Ссылка активна на 16.06.2025.

2. 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. [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.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2024-1-27-31. END: KNFZMY.

3. Патент РФ RU 2 820 315 C1/24.06.03. Капица И.Г., Воронина Т.А., и др. Адамантильные производные бензимидазола, обладающие антипаркинсонической активностью. [Patent RUS RU 2 820 315 C1/24.06.03. Kapitsa IG, Voronina TA, et al. Adamantyl derivatives of benzimidazole, having antiparkinsonian activity. (In Russ.)].

4. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Издательство РАМН; 2003. [Sergienko VI, Gelliff R, Bondareva IB. *Prikladnaya Pharmacokinetika*. Moscow: RAMN, 2003. (In Russ.)].

5. 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.

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

7. Мирошниченко И. И. Основы фармакокинетики / И. И. Мирошниченко. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. [Miroshnichenko II. Osnovy farmacokinetiki. Moscow: Geotar-Med, 2002. (In Russ.)]. ISBN 5-9231-0211-0.

8. Tsaioun K, Kate SA ed. ADMET for medicinal chemists: a practical guide. New Jersey: John Wiley & Sons Inc., Hoboken; 2011.

9. Mensah JA, Johnson K, Reilly CA, et al. Evaluating the efficacy of prototype antiseizure drugs using a preclinical pharmacokinetic approach. *Epilepsia*. 2022 Nov;63(11):2937-2948. doi: 10.1111/epi.17402.

10. Vogel HG ed. Drug Discovery and Evaluation: Methods in Clinical Pharmacology. Berlin: Springer Verlag, Heidelberg; 2011.