

**К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН****ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ  
НОВОГО СТИМУЛЯТОРА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА OSPL-502****С.А. Пухов<sup>1\*</sup>, В.В. Григорьев<sup>1</sup>, В.И. Козловский<sup>2</sup>, А.А. Романова<sup>1</sup>, Г.Д. Шишко<sup>1</sup>, М.Е. Неганова<sup>1</sup>, С.Г. Клочков<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,

142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; \*эл. почта: pukhov.sergey@gmail.com

<sup>2</sup>Филиал Института энергетических проблем химической физики им. В.Л. Тальрозе Российской академии наук,  
142432, Черноголовка, проспект акад. Семенова, 1, корп. 10

Проведенное исследование фармакокинетических параметров лекарственной формы нового стимулятора когнитивных функций мозга OSPL-502 позволило определить основные фармакокинетические параметры (площадь под кривой “концентрация-время”; константа скорости элиминации; период полуэлиминации; время достижения максимальной концентрации; максимальная концентрация; объём распределения; общий клиренс). Определена биодоступность лекарственной формы. Проанализированы основные метаболиты действующего вещества лекарственной формы нового стимулятора когнитивных функций мозга OSPL-502. Полученные данные позволяют спрогнозировать действие препарата у человека для дальнейшего клинического исследования.

**Ключевые слова:** фармакокинетика; ноотроп; ВЭЖХ/МС; метаболиты**DOI:** 10.18097/BMCRM00046**ВВЕДЕНИЕ**

Целью настоящего исследования было получение количественных характеристик процессов всасывания, распределения и элиминации действующего вещества лекарственной формы нового стимулятора когнитивных функций мозга OSPL-502, представляющего собой бинарный аллостерический лиганд АМРА-рецепторов на основе производного диазобициклононана (молекулярная формула  $C_{25}H_{24}N_2O_7$ , молекулярный вес составляет 464.46726 г/моль). Получение этих данных позволяет прогнозировать действие препарата у человека для дальнейшего клинического исследования. Дополнительной целью исследования являлось исследование метаболизма действующего вещества лекарственной формы нового стимулятора когнитивных функций мозга OSPL-502 и обнаружение основных метаболитов.

Фармакокинетические исследования необходимы при разработке новых препаратов, их лекарственных форм, а также при экспериментальных и клинических испытаниях лекарственных средств [1]. Процессы, происходящие с лекарственными препаратами в организме, могут быть описаны с помощью ряда параметров. Константы скорости элиминации ( $K_{el}$ ), абсорбции ( $K_a$ ) и экскреции ( $K_{ex}$ ) характеризуют, соответственно, скорость исчезновения препарата из организма путём биотрансформации и выведения, скорость поступления его из места введения в кровь и скорость выведения с мочой, калом, слюной и др. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) — время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови, зависит от константы скорости элиминации ( $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$ ). Период полубабсорбции ( $T_{1/2,a}$ ) — время, необходимое для всасывания половины дозы препарата из места введения в кровь, пропорционален константе скорости абсорбции ( $T_{1/2,a} = 0,693/K_a$ ).

Общий клиренс препарата ( $Cl_T$ ) характеризует скорость “очищения” организма от лекарственного препарата. Выделяют почечный ( $Cl_r$ ) и внепочечный ( $Cl_{er}$ ) клиренсы, которые отражают выведение лекарственного вещества, соответственно, с мочой и другими путями (прежде всего с желчью). Общий клиренс является суммой почечного и внепочечного клиренса.

Площадь под кривой “концентрация – время” (AUC) – площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат ( $AUC = C_0/K_{el}$ ). Величина (AUC) связана с другими фармакокинетическими параметрами – объёмом распределения, общим клиренсом. При линейности кинетики препарата в организме величина AUC пропорциональна общему количеству (дозе) препарата, попавшего в системный кровоток.

Абсолютная биодоступность ( $f$ ) – часть дозы препарата (в %), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения, равна отношению AUC после введения исследуемым методом (перорально (п/о), внутримышечно и др.) к AUC после внутривенного (в/в) введения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В экспериментах использовали метанол и ацетонитрил марки ВЭЖХ, ацетат, формиат и гидроксид аммония, уксусную и муравьиную кислоту (“Catrosa”, Испания), ДМСО (“Panreac”, Испания). Применялась деионизованная вода, приготовленная с помощью системы WaterPro PS/HPLC/UF (“Labconco”, США) с сопротивлением не менее 18 МОм.

Стандартные растворы препарата готовили путём растворения точных навесок в мерных колбах. Градуировочные графики строили в координатах



S (площадь пика) – С (концентрация препарата OSPL-502), г/дм<sup>3</sup> в интервале концентраций 0,05-0,5 г/дм<sup>3</sup>. Образцы плазмы крови предварительно пропускали через патроны Isolute PPT+ с помощью аппарата VacMaster (“Biotage”, Швеция) из расчёта 300 мкл ацетонитрила : 100 мкл образца для осаждения белков плазмы [2].

Перед проведением анализа хроматографическую колонку кондиционировали подвижной фазой ацетонитрил : вода (70 : 30 об. %), затем систему промывали фосфатным буфером до установления ровной базовой линии. Стандартные растворы (20 мкл) вводили в хроматограф попеременно через каждые 2-3 пробы. Концентрацию соединения OSPL-502 определяли по площади пиков.

В эксперименте было использовано 105 крыс (*Rattus sp.*) линии CD (сток Swiss) возрастом 6-8 недель (НПП “Питомник лабораторных животных ФИБХ РАН”, Россия). Для каждой временной группы использовали по 5 особей, а также 5 особей для контрольной группы.

Лекарственную форму нового стимулятора когнитивных функций мозга OSPL-502 вводили п/о и в/в однократно, в дозах – 10 мг/кг и 2 мг/кг в расчёте на действующее вещество в 0,5 мл дистиллированной воды с добавлением 1% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и 0,5% Твин-80. В качестве контроля использовали 0,5 мл дистиллированной воды с добавлением 1% гидроксипропилметилцеллюлозы и 0,5% Твин-80. Пробы крови крыс брали из ретроорбитального синуса после эвтаназии животного в CO<sub>2</sub>-камере через указанные интервалы времени после введения в объёме 5 мл в гепаринизированную пробирку.

Для изучения метаболитов исследуемое соединение инкубировали с гомогенатом печени в присутствии соответствующих кофакторов. Гомогенат печени получали из крыс CD (Sprague-Dawley), сток Swiss (пул из пяти самцов) (НПП “Питомник лабораторных животных ФИБХ РАН”) контрольной группы исследования. Печень выделяли и осторожно гомогенизировали на льду с помощью стеклянного гомогенизатора в 1,2% хлорида калия. Соединение растворяли в ДМСО, затем разбавляли, чтобы получить конечную концентрацию 10 мкМ. Инкубационные смеси содержали 20 мг гомогената печени, 1 мМ NADPH, 1 мМ GSH, 5 мМ UDPGA, 1 мМ PAPS в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4) в общем объёме 500 мкл (40 мг/мл гомогената). Конечное количество ДМСО в инкубационной смеси составило не более 1% (объём/объём). Образцы инкубировали в течение 2 мин в шейкере-инкубаторе ES-20 (“Biosan”, Латвия) при 37°C, реакцию начинали добавлением кофакторов. Отбирали пробы 100 мкл на 0 и на 60 мин, реакцию останавливали добавлением равного объёма, охлажденного льдом ацетонитрила с последующим охлаждением в ледяной бане. Образцы хранили при -20°C, затем оттаивали при комнатной температуре, встряхивали и центрифугировали в течение 10 мин в центрифуге 5415D (“Eppendorf AG”, Германия) при 10000 об/мин. Супернатант переносили пипеткой в виалы для ВЭЖХ/МС.

### Хроматографическое оборудование и условия

В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования ИФАВ РАН. Хроматограф Series 200 (“Perkin Elmer”, США) с колонкой Brownlee Choice Basic 150,0×4,6 мм, 5 мкм (№1), хроматограф Миллихром А-02 (“ЭкоНова”, Россия) с колонкой ProntoSIL 120-5C18 AQ, 2,0×75 мм, 5 мкм (№2). УФ-детектирование осуществляли при 296 нм. Использовали градиентное элюирование: элюент А – 0,2 М фосфатный буфер (pH 2.6), элюент В – ацетонитрил. Скорость элюирования – 1000 мкл/мин для колонки №1 и 100 мкл для колонки №2. УФ-спектры снимали на спектрофотометре Lambda 35 (“Perkin Elmer”).

### Жидкостная хроматография–масс-спектрометрия

Для анализа использовали хромато-масс-спектрометр Finnigan LXQ Surveyor (“Thermo”, США) с электроспрейной ионизацией и линейной ионной ловушкой, хроматографическую колонку Диасфер-110-С10CN, 2,0×80 мм, 5 мкм (“БиоХимМак СТ”, Россия), элюент – 0,1% уксусная кислота (pH 3.2) и ацетонитрил с градиентным элюированием (до 75% ацетонитрила). Скорость потока составляла 300 мкл/мин, температура термостата колонки 35°C. Лейцин-энкефалин был использован в качестве соединения для калибровки точного измерения массы ([M+H]<sup>+</sup>, m/z 556.2771). Метаболиты анализировали с помощью программы MetaboliteID входящей в состав пакета ПО Excalibur (“ThermoFisher Scientific”, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Предварительно был снят УФ-спектр исследуемого вещества в смеси ацетонитрил : 0,2 М фосфатный буфер для определения длины волны поглощения для проведения количественного анализа. В результате анализа спектра была выбрана длина волны 294 нм, как наиболее подходящая для хроматографического количественного анализа. Были подобраны условия хроматографического определения соединения OSPL-502: наименьшее время хроматографирования и достаточное разделение пика тестируемого вещества и веществ плазмы крови было достигнуто при использовании изократического режима элюирования ацетонитрил : 0,2 М фосфатный буфер (55 : 45 об. %) и скорости элюирования 1000 мкл/мин для колонки №1 и 100 мкл для колонки №2. Калибровочный график в изученном интервале концентраций представлял собой прямую линию ( $K_{\text{корр}} = 0.987$ ) описываемую уравнением  $C = 0.143 \times h$ , где  $C$  – концентрация соединения OSPL-502 в сыворотке крови (в нг/мл),  $h$  – высота хроматографического пика (в мм).

Калибровочные кривые строили по результатам хроматографического анализа на основе измерений высот хроматографических пиков. Результаты анализа контрольных образцов вносили в таблицу, рассчитывали средние значения, стандартные ошибки и затем строили калибровочный график. Порог чувствительности метода (абсолютная чувствительность по соединению OSPL-502 в анализируемой пробе)

составляла не ниже 0.5 нг соединения в 1 мл сыворотки крови. Относительная ошибка определения составила 8.79% при концентрации препарата 15 нг/мл. Далее анализировали пробы плазмы крови, взятые в соответствующие временные интервалы (таблица 1).

Для расчёта фармакокинетических параметров использовали программу “Borgia”, версия 1.03 (НПП “Наука Плюс”) [3].

Основные фармакокинетические параметры лекарственной формы соединения OSPL-502, полученные в результате исследования, приведены в таблице 2.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, экспериментальные значения концентраций соединения OSPL-502 в плазме крови крыс удовлетворительно соответствует концентрациям, рассчитанным по уравнению соответствующей модели. Учитывая данные о внутривенном определении концентрации соединения OSPL-502 ( $AUC_{0-48}$  при внутривенном введении в дозе 2 мг/кг равно 962.6), возможно рассчитать биодоступность соединения OSPL-502 по формуле:

$$F\% = \frac{AUC_{tPO}}{AUC_{tIV}} \times \frac{dose_{IV}}{dose_{PO}} \times 100.$$

**Таблица 1.** Результаты определения концентрации соединения OSPL-502 в образцах плазмы крови крыс, взятых в соответствующие временные интервалы, при пероральном и внутривенном введении лекарственной формы в пересчёте на субстанцию

Время, ч	Концентрация OSPL-502, нг/мл	
	10, п/о	2, в/в
0.25	1992.43±607.54	2740.22±694.15
0.5	1229.68±18.78	185.65±40.29
0.75	1388.14±74.27	161.16±35.94
1	822,21±53.82	132.43±20.33
1.5	2451.71±256.32	103.24±26.12
2	1741.54±247.44	33.34±17.85
4	726.22±117.72	7.24±3.14
8	676.77±145.23	4.22±2.1
16	377.89±7.87	---
24	312.24±25.34	---

**Таблица 2.** Фармакокинетические параметры лекарственной формы соединения OSPL-502 после перорального введения лекарственной формы в пересчёте на субстанцию (доза 10 мг/кг) и после внутривенного введения (2 мг/кг) соединения OSPL-502 крысам CD.

Параметр	Доза, мг/кг	
	10, п/о	2, в/в
Площадь под кривой «концентрация-время» $AUC_{0-48}$ , нг·ч/мл	2438.1	962.6
Константа скорости элиминации ( $K_{el}$ ), $ч^{-1}$	0.00941	0.01794
Период полуэлиминации ( $T_{1/2}$ ), мин	73.641	38.624
Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ), ч	1.5	0.25
Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ), нг/мл	2451.71	2740.22
Объем распределения ( $V_d$ ), мл/кг	4359.197	2247.191
Общий клиренс ( $Cl_t$ ), мл/мин·кг	41.023	40.319

Таким образом, рассчитанная биодоступность соединения OSPL-502 при п/о введении лекарственной формы в пересчёте на субстанцию в дозе 10 мг/кг для крыс составляет 50.65%.

#### Определение метаболитов соединения OSPL-502

При инкубации с гомогенатом печени в течение 60 мин в присутствии кофакторов около 70% соединения OSPL-502 оставалось в пробе. Уменьшение концентрации соединения OSPL-502 при инкубации без кофакторов не наблюдалось. Таким образом, метаболизм соединения OSPL-502 является кофактор-зависимым.

Данные по определению соединения OSPL-502 и его метаболитов при помощи ВЭЖХ/ESI-MS приведены в таблице 3. Обнаруженные соединения идентифицированы в соответствии с точными массовыми данными и временами удерживания. Было обнаружено шестнадцать метаболитов соединения OSPL-502. Метаболиты M1-M4, по-видимому, образованы путём гидроксирования (или N-окисления), M5-M7 через моно- или дигидрирование, а M8-M9 посредством комбинации этих метаболических реакций. Метаболит M10, в свою очередь, является глюкуронидом метаболитов M5 или M6. Метаболит M11 был образован путём O-,O-деметилирования (потеря углерода из диоксольного фрагмента с образованием пирокатехиновой структуры). Метаболит M12 является результатом дальнейшего гидрирования метаболитов M11 и M13, в то время как метаболит M14 – продукт глюкуронизации метаболита M11. На основании полученных точных данных молекулярных масс, метаболит M15 был предположительно идентифицирован как результат гидроксирования и глюкуронизации молекулы M12, а метаболит M16 – дальнейшего гидроксирования и S-глутатион-конъюгации с метаболитом M12.

Вследствие высокосимметричной структуры исследованного соединения существуют различные возможности для образования каждого обнаруженного фрагментного иона, из-за которого установление участка биотрансформации может быть неоднозначным. Однако в случае гидроксиметаболитов M1-M4 наблюдались фрагмент-ионы из немодифицированного бензодиоксола ( $m/z$  149, тогда как гидроксированный бензодиоксол при  $m/z$  165 не наблюдался). Это может

**Таблица 3.** Данные ВЭЖХ/ESI-MS, полученные для соединения OSPL-502 и его метаболитов после 60-минутной инкубации с гомогенатом печени

Шифр	Название метаболита	m/z		Формула	T <sub>R</sub>	S, %
		зарегистрированное	расчётное			
	OSPL-502 Фрагмент (потеря C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> + CH <sub>2</sub> O) Фрагмент	465.1657 299.1402 149.0231	465.1662 299.1396 149.0239	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	2.99	
M1	Гидроксилирование Потеря воды Фрагмент	481.1622 463.1513 149.0242	481.1611 463.1505 149.0239	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	2.80	8.7
M2	Гидроксилирование Фрагмент (потеря C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub> + CH <sub>2</sub> O) Потеря воды Фрагмент	481.1622 315.1335 463.1513 149.0242	481.1611 315.1345 463.1505 149.0239	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> [C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	2.87	35.0
M3	Гидроксилирование / N-окисление Фрагмент	481.1610 149.0238	481.1611 149.0239	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	3.11	2.1
M4	Гидроксилирование / N-окисление Фрагмент	481.1610 149.0238	481.1611 149.0239	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	3.17	1.7
M5	Гидрирование Фрагмент	467.1831 149.0255	467.1818 149.0239	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	2.62	7.1
M6	Гидрирование Фрагмент Фрагмент	467.1831 151.0397 149.0255	467.1818 151.0395 149.0239	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	2.73	15.5
M7	2 x Гидрирование Фрагмент	469.1978 151.0398	469.1975 151.0395	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	2.39	1.5
M8	Гидрирование + Гидроксилирование / N-окисление Фрагмент	483.1781 151.0408	483.1767 151.0395	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	2.61	2.9
M9	Гидрирование + Гидроксилирование / N-окисление Фрагмент	485.1910 151.0397	485.1924 151.0395	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	2.25	1.7
M10	Гидрирование + глюкуронид Фрагмент (потеря C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> ) Фрагмент	643.2144 457.1823 151.0399	643.2139 467.1818 151.0395	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ] <sup>+</sup> [C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	2.41	9.4
M11	O,O-диметилирование	453.1662	453.1662	[M+H] <sup>+</sup>	2.93	3.4
M12	O,O-диметилирование + гидрирование	455.1828	455.1818	[M+H] <sup>+</sup>	2.29	1.9
M13	O,O-диметилирование + глюкуронид Фрагмент	629.1981 453.1674	629.1983 453.1662	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ] <sup>+</sup>	2.34	4.1
M14	O,O-диметилирование + глюкуронид Фрагмент (потеря C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> )	629.1980 453.1670	629.1983 453.1662	[M+H] <sup>+</sup> [C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ] <sup>+</sup>	2.39	3.6
M15	O,O-диметилирование + гидрирование + гидроксилирование + глюкуронид	647.2090	647.2088	[M+H] <sup>+</sup>	1.98	0.7
M16	O,O-диметилирование + гидрирование + гидроксилирование + присоединение S-глутатиона	756.2186	756.2187	[M+H] <sup>+</sup>	2,30	0.6

указывать на то, что основной сайт биотрансформации, скорее всего, является центральным кольцом молекулы (дiazобиклонан) и метильными группами при нём (M1, M2). Более того, повышенное время хроматографического удерживания метаболитов M3 и M4 по отношению к исходной молекуле свидетельствует о том, что эти метаболиты, возможно, были образованы за счёт N-окисления (а не карбоксилированием). Для M6 наблюдался фрагмент-ион из-за гидрированной бензодиоксольной области (при m/z 151), указывающий либо на её гидрирование, либо на восстановление кетогруппы. Необходимо отметить, что идентификация подобных метаболитов не может быть строго

однозначной, так как неизбежным является потеря определённых фрагментных ионов.

На основании анализа относительных площадей пиков ионов в ВЭЖХ/ESI-MS, метаболиты M2 и M6 являются основными, с 35% и 16% соответственно, от общей площади пика метаболитов соединения OSPL-502. Метаболиты M1, M5 и M10 представлены 7-10% от общей площади пика исследуемого ноотропа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа экспериментальных данных показали, что динамика концентрации соединения OSPL-502 в плазме крови крыс при п/о введении

лекарственной формы удовлетворительно аппроксимируется уравнением одночастевой модели с учётом всасывания. Анализ полученных данных показывает, что соединение OSPL-502 достаточно быстро всасывается при внесосудистом п/о способе его введения крысам, об этом же свидетельствует и время достижения максимальной концентрации препарата в крови.

Рассчитанная биодоступность соединения OSPL-502 при п/о введении лекарственной формы в пересчете на субстанцию в дозе 10 мг/кг для крыс составляет 50.65%.

В процессе метаболизма препарата выделяют две основные фазы. В ходе фазы I метаболизма (несинтетические реакции) к молекуле соединения присоединяется функциональная группа, например: –OH, –NH<sub>2</sub>, –SH, либо эта группа становится доступной в результате химических превращений. Основные реакции фазы I – реакции окисления, из которых наиболее распространены реакции гидроксирования. К менее частым реакциям фазы I относят процессы восстановления и гидролиза. В ходе фазы II (синтетические реакции) образуется ковалентная связь между функциональной группой препарата или его метаболита и эндогенными соединениями: глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетатом, глутатионом, аминокислотами. Глюкуронизация является основным путём биотрансформации препаратов у многих видов млекопитающих за исключением семейства кошачьих.

Как правило, только после II фазы биотрансформации образуются неактивные или малоактивные соединения, поэтому именно синтетические реакции можно считать истинными реакциями детоксикации ксенобиотиков, в том числе и лекарственных соединений. Методы *in vitro*, в частности, инкубация соединения с гомогенатом печени, рассматриваются как альтернативная возможность определения метаболизма лекарственных препаратов в организме животных [4]. Учитывая

всё вышесказанное, нами были проанализированы возможные метаболиты соединения OSPL-502.

На основании проведенных исследований метаболизма нового стимулятора когнитивных функций мозга OSPL-502 можно сделать следующие выводы:

- обнаружено шестнадцать метаболитов соединения OSPL-502;
- метаболиты M2 и M6 являются основными с 35% и 16% соответственно, от общей площади пика метаболитов соединения OSPL-502;
- метаболиты M1, M5 и M10 представлены 7-10% от общей площади пика исследуемого ноотропа.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Госзадания №0090-2017-0018.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kukes, V.G. (2009) Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and political aspects: Guide. Moscow, GEOTAR-Media Publishing.
2. Concheiro, M., Gray, T.R., Shakleya, D.M., Huestis, M.A. (2010) High-throughput simultaneous analysis of buprenorphine, methadone, cocaine, opiates, nicotine, and metabolites in oral fluid by liquid chromatography tandem mass spectrometry. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 398(2), 915-924. DOI: 10.1007/s00216-010-3903-5
3. Borgia – pharmacokinetic parameters calculator. Retrieved August 22, 2018 from <http://ilch.vsmu.edu.ua/soft/borgia/borgia.htm>
4. Prasolov, I., Dikunets, M., Sukhanova, I., Sobolevsky, T., Rodchenkov, G. (2012) Study on an *in vitro* metabolism of novel doping substances to facilitate their detection in human urine. Analitika, 6, 6-14.

Поступила: 23. 05. 2018.

Принята к публикации: 22. 08. 2018.

## PHARMACOKINETIC STUDIES OF NEW STIMULATOR OF BRAIN COGNITIVE FUNCTIONS OSPL-502

S.A. Pukhov<sup>1\*</sup>, V.V. Grigoriev<sup>1</sup>, V.I. Kozlovskiy<sup>2</sup>, A.A. Romanova<sup>1</sup>, G.D. Shishko<sup>1</sup>, M.E. Neganova<sup>1</sup>, S.G. Klochkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,

1 Severnoy proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; \*e-mail: [pukhov.sergey@gmail.com](mailto:pukhov.sergey@gmail.com)

<sup>2</sup>Branch of Talrose Institute for Energy Problems of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, 1-10 Acad. Semenov av., Chernogolovka, 142432 Russia

The main pharmacokinetic parameters of a new stimulator of cognitive brain functions, OSPL-502 have been determined: area under the concentration-time curve, elimination rate constant, half-elimination period, time to reach the maximum concentration, maximum concentration, volume distribution, total clearance and bioavailability of the dosage form. The main metabolites of the active substance of the dosage form of the new stimulator of cognitive functions OSPL-502 have been analyzed. The data obtained predict the effects of the drug in humans relevant for further clinical investigation.

**Key words:** pharmacokinetics; nootropic; HPLC/MS; metabolites

## ACKNOWLEDGMENTS

The work was carried out within the framework of the State Proposal No. 0090-2017-0018.