

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
НОВЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ ПЕПТИДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ***С.С. Бойко*, В.П. Жердев, Р.В. Шевченко, О.Г. Грибакина*Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова,
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8; e-mail:svboyko@gmail.com

Приведены результаты изучения сравнительной экспериментальной фармакокинетики и метаболизма новых фармакологически активных лекарственных средств (ЛС) пептидной природы у животных 2 видов (крысы, кролики). Объектами исследований были 3 новых ЛС: (i) ноотропный препарат ноопепт – этиловый эфир фенилацетил-пролил-глицина; (ii) антипсихотик с положительным мнемотропным действием дилепт – метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина; (iii) селективный анксиолитик – соединение ГБ-115 – амид фенилгексаноил-пролил-триптофана. Установлены различия фармакокинетики и биотрансформации изучаемых ЛС в зависимости от структурных особенностей субстанций этих соединений. Установлено, что эфирные производные ноопепт и дилепт подвергаются интенсивному метаболизму в организме крыс под влиянием эстераз и пептидаз ЖКТ с образованием активных метаболитов. Соединение ГБ-115, являющееся амидом, более устойчиво к энзиматическому воздействию пептидаз и более продолжительное время определяется в крови экспериментальных животных в неизменном виде. В организме кроликов изучаемые соединения в меньшей степени подвергаются энзиматическому воздействию со стороны пептидаз ЖКТ и более продолжительное время определяются в плазме крови этих животных в неизменном виде, что связано не только со структурными особенностями изучаемых дипептидов, но и различиями активности энзиматических систем ЖКТ, принимающих участие в их метаболизме, а также с различиями в скорости печеночного и почечного кровотока у крыс и кроликов.

Ключевые слова: нейротропные пептидные ЛС; сравнительная экспериментальная фармакокинетика; метаболизм пептидных соединений

DOI: 10.18097/BMCRM00092**ВВЕДЕНИЕ**

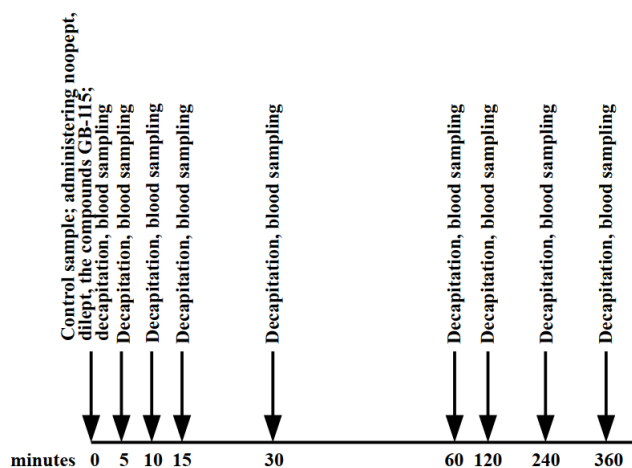
Доклинические исследования фармакокинетики и метаболизма новых перспективных лекарственных средств (ЛС) являются необходимым этапом при их создании и внедрении в медицинскую практику и должны быть проведены не менее чем на 2-х видах экспериментальных животных [1].

В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова разработаны 3 нейротропных лекарственных препарата на основе аналогов природных нейропептидов, превосходящие по нейротропной активности прототипы. Ноопепт – этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролил-L-глицина – пептидный аналог вазопрессина и пирацетама, улучшающий нарушенные когнитивные функции, возникающие при различных нейропсихических заболеваниях, и обладающий свойствами нейропротектора, внедрен в медицинскую практику в качестве ноотропного средства; дилепт – метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина – дипептидный аналог природного нейропептида ангиотензина – антипсихотик с положительным мнемотропным действием прошел I фазу клинического изучения, селективный анксиолитик соединение ГБ-115 – амид N-фенил-гексаноил-L-глицил-L-триптофана, для которого завершается клиническое изучение и решается вопрос о его внедрении в клиническую практику в качестве анксиолитика для лечения фобий и тревожных расстройств. Целью настоящей работы было изучение их фармакокинетики и метаболизма при введении крысам и кроликам.

МЕТОДИКА

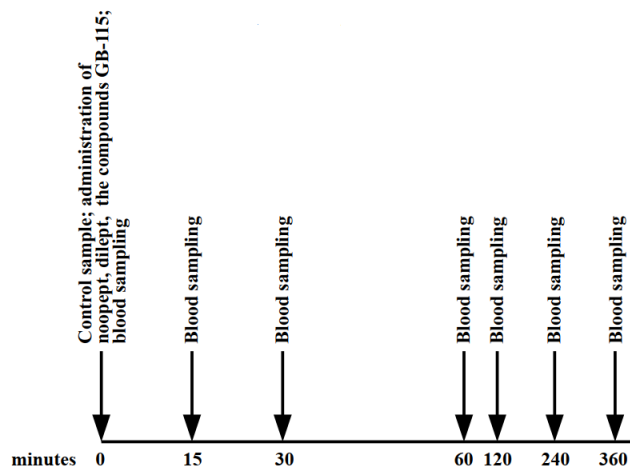
Фармакокинетику указанных лекарственных веществ (ЛВ) изучали у животных после перорального однократного введения этих субстанций. Регламент эксперимента – подбор животных, введение субстанций, пробоподготовка, количественное определение, условия хромато-масс-спектрометрического определения, статистическая обработка полученных результатов, расчет основных фармакокинетических параметров – был разработан ранее и представлен в работах: для ноопепта [2, 3], для дилепта [4, 5], для соединения ГБ-115 [6–8]. В эксперименте на крысах использовано 5 контрольных животных, которым вводили дистиллированную воду и по 7 животных для каждого временного интервала после введения каждого изучаемого дипептида. Для кроликов использовали по 6 животных для каждого изучаемого дипептида, у которых предварительно отбирали контрольный образец крови из ушной вены, затем вводили субстанции изучаемых препаратов. Исследования фармакокинетики и метаболизма изучаемых соединений проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 180–220 г и кроликах-самцах породы шиншилла массой 3.0–3,5 кг. Субстанции препаратов вводили крысам зондом перорально в дозе 50 мг/кг для ноопепта, 40 мг/кг – для дилепта и 100 мг/кг для соединения ГБ-115. Кроликам субстанции препаратов вводили в дозах: для ноопепта – 50 мг/кг, дилепта – 40 мг, соединения ГБ-115 – 33 мг/кг. Дизайн экспериментов, представлен на рисунке 1 (крысы) и рисунке 2 (кролики). Крыс





Noopept 50 mg/kg, dilept 40 mg/kg, the compound GB-115 100 mg/kg, per os, once. Blood samples (n=5 control, n=7 for each time interval for each dipeptide)

Рисунок 1. Дизайн экспериментов на крысах. Представлена временная шкала хода эксперимента. На 0 день эксперимента крысам вводили перорально водный раствор субстанции ноопепта, дилепта и соединения ГБ-115 в дозах 50, 40, 100 мг/кг однократно. Контрольных и опытных животных декапитировали через 5, 10, 15, 30 мин и 1, 2, 4, 6 ч после введения препарата, отбирали кровь в пробирки, получали плазму, проводили экстракцию образцов. Количественное определение изучаемых соединений и метаболитов проводили методом ВЭЖХ и хромато-масс-спектрометрии.



Noopept 50 mg, dilept 40 mg, the compound GB-115 33.3 mg, per os, once. Blood samples (n=6 – control sample, n=6 for each dipeptide studied)

Рисунок 2. Дизайн экспериментов на кроликах. Представлена временная шкала хода эксперимента. На 0 день эксперимента отбирали контрольные образцы крови из ушной вены кроликов. Затем кроликам вводили перорально раствор субстанции ноопепта, дилепта и соединения ГБ-115 в дозах 50, 40, 33,3 мг однократно. Опытные образцы крови отбирали через 15, 30 мин и 1, 2, 4, 6 ч после введения субстанций, получали плазму, проводили экстракцию образцов. Количественное определение изучаемых соединений и метаболитов проводили методом ВЭЖХ и хромато-масс-спектрометрии.

декапитировали через 5, 10, 15, 30, 60 мин и 2, 4, 6 ч после введения препаратов. У кроликов отбор крови проводили из ушной вены с помощью катетера через 15, 30, 60 мин и 2, 4, 6 ч после введения субстанций изучаемых соединений. Затем проводили экстракцию изучаемых соединений из плазмы крови крыс и кроликов и их количественное определение, как представлено в вышеуказанных работах. В данной работе в сравнительном аспекте анализируются результаты проведенных доклинических исследований фармакокинетики и метаболизма этих препаратов у крыс и кроликов, связанные не только со структурными особенностями изучаемых соединений, но и межвидовыми различиями энзиматических систем ЖКТ используемых экспериментальных животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований фармакокинетики ноопепта было установлено, что препарат в неизменном виде определяется в плазме крови крыс в течение 25-30 мин после введения субстанции, что значительно больше по сравнению с природными нейропептидами [9–11]. При этом он быстро и интенсивно метаболизируется с образованием 3-х основных метаболитов: N-фенилацетил-пролил-L-глицина, N-фенилацетил-пролина и цикло-пролил-L-глицина (ЦПГ) (рис. 3). Было установлено, что ЦПГ обнаруживается не только в плазме, но и мозге крыс и так же, как исходное соединение, обладает сходной фармакологической активностью [12].

В таблице 1 представлены фармакокинетические параметры ноопепта и ЦПГ после перорального введения крысам субстанции ноопепта, из которой следует, что фармакокинетические параметры, характеризующие стадию абсорбции ноопепта и поступления неизменного

препарата и его метаболита в системный кровоток – величины максимальной концентрации и времени ее достижения (C_{max} и T_{max}) – различаются незначительно: величина C_{max} для метаболита ниже на 12%, а T_{max} – по сравнению с аналогичными параметрами для ноопепта; но затем, на стадии распределения и элиминации фармакокинетические параметры – площадь под фармакокинетической кривой (AUC), период полувыведения ($T_{1/2}$), среднее время удержания (MRT) ЦПГ – многократно выше по сравнению с аналогичными параметрами ноопепта.

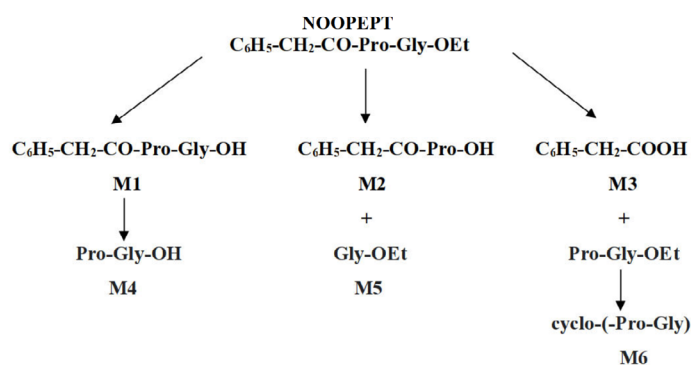


Рисунок 3. Схема метаболизма ноопепта

Таким образом, метаболит ЦПГ быстро обнаруживается в плазме крови крыс, его площадь под фармакокинетической кривой значительно превосходит величину этого параметра у ноопепта, что указывает на его большую устойчивость к энзиматическим системам ЖКТ крыс. Метаболит намного медленнее элиминируется из плазмы крови крыс по сравнению с ноопептом и лучше распределяется во внутренней среде

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ноопепта, дилепта и их активных метаболитов (ЦПГ и М-1) и соединения ГБ-115 у крыс после однократного перорального введения субстанций препаратов.

Параметры, размерность	Ноопепт	ЦПГ	Дилепт	Метаболит-1	Соединение ГБ-115
C_{\max} , нг/мл	820.0±37.8	725±53.50	8.5±0.67	506.6±35.46	240±19.2
T_{\max} , ч	0.17±0.045	0.45±0.05	0.25±0.09	0.33±0.03	0.25±0.03
AUC_{0-t} , нг/мл×ч	200±17.56	3445±230.5	2.5±0.18	1047.32±83.55	92.78±8.8
$T_{1/2}$, ч	0.12±0.015	3.96±0.26	0.45±0.12	2.09±0.15	0.33±0.028
MRT, ч	0.42±0.03	5.89±0.46	0.7±0.09	1.37±0.028	5.08±0.36

Примечание. C_{\max} , нг/мл – максимальная концентрация в плазме крови, T_{\max} , ч – время достижения максимальной концентрации в плазме крови, AUC_{0-t} , нг/мл×ч – площадь под фармакокинетической кривой, $T_{1/2}$, ч – период полувыведения, за который выводится 50% введенного ЛС, MRT, ч – среднее время удерживания ЛС и их метаболитов.

организма, о чем свидетельствует его значительно большая величина MRT.

После перорального введения субстанции дипептида дилепта крысам концентрация препарата в системном кровотоке ниже чем при введении ноопепта, однако дилепт определяется в плазме крыс более продолжительное время (в течение 1 ч) после введения [3, 4], как по сравнению с ноопептом, так и по сравнению со своим природным прототипом – нейротензином, период полувыведения которого составляет 2–5 мин [10]. Дилепт подвергается интенсивной биотрансформации с образованием 2-х основных продуктов метаболизма: М-1 – N-капроил-L-пролил-L-тирозина и М-2 – N-капроил-L-пролина. При этом метаболит М-1 обладает собственной фармакологической активностью [13]. Активный метаболит М-1 определяется в плазме крови крыс в более высокой концентрации и более продолжительное время (в течение 4–6 ч) по сравнению с неизмененным препаратом, который определяется в плазме крови крыс в течение 1 ч после перорального введения субстанции. Основные фармакокинетические параметры дилепта и его активного метаболита М-1 у крыс, представленные в таблице 1, позволяют сделать заключение о том, что низкая величина C_{\max} дилепта в плазме крови крыс и небольшая величина AUC отражают невысокую абсолютную биодоступность дилепта после перорального введения субстанции в сравнении с внутривенным введением, которая составляет 0.1% [4, 5]. Это связано не только с интенсивным пресистемным метаболизмом препарата, но и с его быстрой элиминацией из сосудистого русла и хорошим распределением во внутриклеточном пространстве организма крыс [14].

После перорального введения крысам соединения ГБ-115 – аналога холецистокинина-4, изучаемое соединение быстро всасывается из ЖКТ и поступает в системный кровоток, достигает C_{\max} через 15 мин после введения, определяется в системном кровотоке в течение 1 ч после введения, что значительно превосходит $T_{1/2}$ своего прототипа – холецистокинина-4, период полувыведения которого составляет несколько минут [11]. Значение величины MRT свидетельствует о быстром и интенсивном распределении препарата из центрального кровотока в периферические органы и ткани крыс. Метаболитов соединения ГБ-115 в условиях нашего эксперимента обнаружено не было.

При сравнении фармакокинетических параметров ноопепта, дилепта и соединения ГБ-115 у крыс следует отметить, что наблюдаются различия на всех стадиях их фармакокинетики. Так, на стадии абсорбции лучше всего

всасывается ноопепт, на что указывает более высокое значение величины C_{\max} и низкое T_{\max} по сравнению с аналогичными параметрами других изучаемых дипептидов. Отличаются и параметры, характеризующие процессы метаболизма и выведения изучаемых ЛВ. Дилепт более интенсивно метаболизируется, чем ноопепт, концентрация его активного метаболита М-1 значительно превышает концентрацию исходного соединения. Анксиолитик ГБ-115 не подвергается метаболическому превращению, что, по-видимому, связано с его менее выраженной пресистемной элиминацией, он занимает промежуточное положение между ноопептом и дилептом по параметрам, характеризующим стадию абсорбции. Кроме того, у этого дипептида значительно больше величина MRT, что свидетельствует о его лучшем распределении в организме крыс по сравнению с эфирными производными дипептидов – ноопептом и дилептом.

Подводя итог данному этапу исследования следует отметить, что различия фармакокинетических параметров 3-х изучаемых дипептидов, полученные на крысах, связаны со структурными особенностями изучаемых соединений, в первую очередь, с различным составом аминокислот, определяющим их фармакологическую активность, обуславливающим полярность и заряд изучаемых соединений, и заместителями, придающими липофильность молекулам дипептидов, которая увеличивается от ноопепта – ацетильная группа, затем – дилепт – капроильный радикал и, наконец, соединение ГБ-115, в структуру которого входит гексаноильный фрагмент. Кроме того, следует отметить, что эфирные производные дипептидов – ноопепт и дилепт лучше всасываются в ЖКТ, но в то же время более подвержены более выраженному энзиматическому воздействию, по сравнению с амидом которым является соединение ГБ-115. Это согласуется с данными, полученными при изучении другого дипептидного эфира ациклавира [14].

Основные фармакокинетические параметры изучаемых соединений после перорального введения их субстанций кроликам представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что ноопепт у кроликов лучше и быстрее всасывается, особенно по сравнению с дилептом, о чем свидетельствует различие величин C_{\max} , T_{\max} и AUC по сравнению с аналогичными параметрами 2-х других дипептидов, что, очевидно, связано не только с их структурными различиями, но и с активностью энзиматических систем, принимающих участие в метаболизме изучаемых дипептидов. Ноопепт также быстрее элиминирует из плазмы крови кроликов по сравнению

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры ноопепта, дилепта, его метаболита М-1 и соединения ГБ-115 у кроликов после перорального введения их субстанций

Параметры, размерность	Ноопепт	Дилепт	Метаболит М1	Соединение ГБ-115
C_{max} , нг/мл	1070± 74.90	3.10±1.21	4.41±1.91	191.50±39.16
T_{max} , ч	0.25±0.03	0.79±0.10	0.69±0.30	0.71±0.10
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$, нг/мл×ч	700±63.0	4.96±1.91	7.31±2.22	447.59±165
$T_{1/2el}$, ч	0.25±0.03	1.13±0.12	1.18±0.49	1.32±0.30
MRT, ч	0.63±0.05	1.50±0.13	2.00±0.68	1.65±0.38

с дилептом и соединением ГБ-115, на что указывает значительное различие величин периода полувыведения, что свидетельствует о быстром и лучшем перераспределении ноопепта из плазмы крови кроликов во внутренней среде организма этих животных. Метаболизм дилепта в организме кроликов также выражен в значительно меньшей степени, чем у крыс, но метаболит М-1 определяется в достаточном количестве для оценки его фармакокинетики. При изучении фармакокинетики соединения ГБ-115 было установлено, что на стадии абсорбции, характеризующейся параметрами C_{max} и T_{max} , он занимает промежуточное положение между ноопептом и дилептом, а на стадии элиминации анксиолитик по соответствующим фармакокинетическим параметрам ($T_{1/2}$, MRT) ближе к дилепту. В организме кроликов медленнее происходят процессы как абсорбции дипептидов, так и процессы метаболизма под влиянием ферментов ЖКТ, что согласуется с литературными данными о том, что активность эстераз снижается в ряду крыса > кролик > собака > человек [15]. На это же указывает более продолжительный период полувыведения изучаемых соединений у кроликов.

Таким образом, анализируя результаты проведенных исследований, следует отметить, что фармакокинетика пептидных ЛВ зависит не только от структурных особенностей и физико-химических свойств субстанций изучаемых соединений, но и активности энзиматических систем, принимающих участие в их пресистемном метаболизме и, по-видимому, в большой степени зависит от скорости систем активного транспорта пептидных соединений через мембраны ЖКТ, а также печеночного и почечного кровотока экспериментальных животных [16-18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены различия фармакокинетики у крыс трех дипептидных нейротропных препаратов, которые связаны не только со структурными особенностями этих дипептидов, но и с различной интенсивностью процессов их метаболизма у этих экспериментальных животных. Соединение ГБ-115, представляющее собой амид дипептида, более устойчиво к ферментативной деградации по сравнению с эфирными производными дипептидов – ноопептом и дилептом.

У кроликов отмечено усиление абсорбции изучаемых дипептидов по сравнению с их абсорбцией у крыс, что сопровождалось увеличением их максимальных концентраций и величин площадей под фармакокинетическими кривыми. Кроме того, наблюдался более медленный метаболизм этих соединений и вследствие этого увеличение продолжительности пребывания исследуемых пептидных соединений в неизменном виде в плазме крови кроликов по сравнению с крысами.

Полученные данные о межвидовых различиях фармакокинетики имеют важное значение при прогнозировании фармакокинетики новых пептидных соединений у человека и разработке их эффективного и безопасного применения в клинике.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ.

Эксперименты одобрены этическим комитетом НИИ фармакологии имени В.В. Закусова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Firsov, A.A., Zherdev, V.P., Portnoji, Yu.A., Kolyvanov, G.B., Litvin, A.A., Barmanov, E.Yu. (2013) Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part One (A.N. Mironov, N. D. Bunatyan, ed.), GRIF and Co., Moscow, pp. 843-853.
2. Boyko, S.S., Zherdev, V.P., Dvoryaninov, A.A., Gudasheva, T.A., Ostrovskaya, R.U. (1997) Pharmacokinetics of a dipeptide analogue of piracetam with the nootropic activity GVS-111 and its main metabolites. *Exper. and Clin. Pharmacol.*, **60**(2), 53-55.
3. Boyko, S.S., Zherdev, V.P., Korotkov, S.A., Gudasheva, T.A., Ostrovskaya, R.U. (2001) Pharmacokinetics of new potentially active dipeptide preparation GVS-111 and its metabolites in the rat brain. *Chemical-Farm. Journal*, **35**(9), 11-13. DOI: 10.1-23/A 1-14082406443
4. Shevchenko, R.V., Litvin, A.A., Kolyvanov, G.B., Boyko, S.S., Zherdev, V.P. (2014) Specific features in pharmacokinetics of the original neuroleptic dilept in animals and humans *Exper. and Clin. Pharmacol.*, **77**(7), 23-27.
5. Zherdev, V.P., Boyko, S.S., Mesonzhnik, N.V. (2009) Experimental pharmacokinetics of the pharmacological drug Dilept. *Exper. and Clin. Pharmacol.*, **22**(3), 16-21.
6. Boyko, S.S., Kolyvanov, G.B., Zherdev, V.P., Gudasheva, T.A., Kiryanova, E.P., Seredenin, S.B. (2007) Experimental study of pharmacokinetics of tryptophan-containing dipeptide GB-115. *Bull. Exper. Biol. and Medicine*, **144**(9), 285-288. DOI: 10.1007/s10517-007-0319-0
7. Zherdev, V.P., Boyko, S.S., Blynskaya, E.V., Turchinskaya, K.G., Gudasheva, T.A., Ivannikova, E.V. (2015) Preclinical study of the pharmacokinetics of the new anxiolytic dipeptide nature GB-115. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, **1**, 55-59.
8. Kolik, L.G., Zherdev, V.P., Boyko, S.S. et al. (2016). Experimental pharmacokinetics and pharmacodynamics of the substance dipeptide anxiolytic GB-115. *Exper. and clin. Pharmacol.*, **11**, 42-46.
9. Klusha, V.E. Peptides are regulators of brain function. Zinatne, Riga. 1984
10. Aronin, N., Garrawaj, R.W., Ferris, C.G. (1982). The stability and metabolism of intravenously administered neurotensine in the rats. *Peptides*, **3**(4), 637-642. DOI: 10.1016/0196-9781(82)90164-4
11. Herranz, R. (2003). Cholecystokinin antagonists; Pharmacological and Therapeutic potencial. *Med. Res. Rev.* **23**(5), 559-605. DOI: 10.1002/med.10042
12. Ostrovskaya, R.U., Gudasheva, T.A., Voronina, T.A., Seredenin, S.B. (2002). The original nootropic and neuroprotective drug noopept. *Exper. and Clin. Pharmacol.*, **63**(5), 66-72.
13. Gorelov, P.I., Ostrovskaya, R.U., Sazonova, N.M. (2013) Evaluation of the pro-cognitive effect of dilept and its main metabolite, GZR-125, in the object recognition test in rats. *Exper. and Clin. Pharmacol.*, **76**(7), 3-5.
14. Anand, B.S., Katragadda, S., Mitra, A.K. (2004) Pharmacokinetics of novel dipeptide ester prodrugs of acyclovir after oral administration: intestinal absorption and liver metabolism. *J. Pharmacol Exp Ther.* **311**(2): 659-671 DOI: 10.1124/jpet.104.069997

15. Bahar, F.G., Ohura, K., Ogihara, T., Imai, T. (2012) Species difference of esterase expression and hydrolase activity in plasma. *J.Pharm.Sci.* **101**(10): 3979-88 DOI: 10.100/jps.23258
16. Shimada, T., Mimura, M., Inoue, K., Nakamura, S., Oda, H., Ohmori, S., Yamazaki, H. (1997) Cytochrome P-450-dependent animal species including rats, guinea pigs, dogs, monkeys and humans. *Archiv. Toxicol.* **71**(6), 401-408. DOI: 10.1007/s002040050403
17. Zherdev, V.P., Shevchenko, R.V., Kolyvanov, G.B., Litvin, A.A. (2017) Interspecific differences in the pharmacokinetics of drugs. *Exper. and clin. Pharmacol.*, **80**(9), 62-689.
18. Zherdev, V.P., Boyko, S.S., Shevchenko, R.V., Bochkov, P.O., Gribakina, O.G., Ruskin, S.Yu. (2018) The role of interspecific pharmacokinetics studies in the creation of new peptide drugs. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, (1), 3–23 .

Поступила: 26.02.2019
После доработки: 15.03.2019
Принята к публикации: 21.03.2019

COMPARATIVE ANALYSIS OF EXPERIMENTAL PHARMACOKINETICS OF NEW NEUROTROPIC PEPTIDES

S.S. Boyko, V.P. Zherdev, R.V. Shevchenko, O.G. Gribakina*

Zakusov Institute of Pharmacology 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315 Russia; *e-mail: svboyko@gmail.com

Experimental pharmacokinetics of new pharmacologically active peptides, modified analogues of endogenous neuropeptides, has been investigated in rats and rabbits. The study included 3 new drugs: (i) the nootropic drug noopept (phenylacetyl-prolyl-glycine ethyl ester); (ii) dilept (N-caproyl-L-prolyl-L-tyrosine methyl ester) – the antipsychotic with positive mnemotropic action; (iii) compound GB-115 – selective anxiolytic (phenylhexanoyl-prolyl-tryptophan amide). Differences in pharmacokinetics and biotransformation of the studied drugs depended on their structural features. The ether derivatives noopept and dilept underwent intensive metabolism by rat gastrointestinal esterases and peptidases with the formation of active metabolites. Being an amide, the compound GB-115 was more resistant to the enzymatic effects of peptidases and was detected for a longer period in the blood of experimental animals. In rabbits the studied compounds were less exposed to the enzymatic action by gastrointestinal peptidases, and were detected plasma of rabbits for a longer period. The higher stability of the compounds studied in rabbits may be attributed not only to the structural features of the studied dipeptides, but also to differences in the activity of the enzymatic systems of the gastrointestinal tract participating in their metabolism, as well as differences in the rate of hepatic and renal blood flow in rats and rabbits.

Key words: neurotropic peptide drugs; comparison of experimental pharmacokinetics; metabolism of peptide drugs

