

## ИЗУЧЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ БИОДОСТУПНОСТИ ГЛАЗНОЙ СУСПЕНЗИИ 4-(5-МЕТИЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛ)-БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДА НА КРОЛИКАХ

И. И. Яичков<sup>1</sup>✉, Н. Н. Вольхин<sup>1,2</sup>, С. С. Петухов<sup>1,2</sup>, О. Э. Лазарянц<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль, Россия

<sup>2</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Новый селективный ингибитор карбоангидразы II типа 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамид (ODASA) для лечения открытоугольной глаукомы проходит доклинические испытания. В настоящий момент его фармакокинетика изучена только на крысах. Перед началом клинических исследований ODASA необходимо оценить его системную экспозицию на втором виде животных, который не относится к грызунам. ODASA вводили кроликам породы «Советская Шиншила» в дозе 0,28 мг/кг. Первой группе проводили инстилляцию глазной супензии в каждый глаз в объеме около 40 мкл, второй группе — ее внутрибрюшинное введение. В состав каждой группы входило по 6 особей мужского пола. Образцы крови отбирались до введения ODASA, а также на протяжении 288 ч после его введения в 16 временных точках. До заморозки к полученной плазме добавлялся 10% раствора аскорбиновой кислоты. Анализ образцов проводили методом ВЭЖХ-МС/МС. Величина относительной биодоступности действующего вещества после глазной инстилляции по сравнению с внутрибрюшинной инъекцией составила около 31%. Таким образом, из-за всасывания ODASA в системный кровоток при местном применении у крыс и у кроликов в случае проведения первой фазы клинических испытаний обязательно изучение его фармакокинетики на здоровых добровольцах.

**Ключевые слова:** селективный ингибитор карбоангидразы, фармакокинетика, биодоступность, кролик, плазма, открытоугольная глаукома

**Финансирование:** исследование поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051100011-8-3.1.5;3.2.17) «Разработка лекарственного препарата для лечения остроугольной глаукомы».

**Благодарности:** работа выполнена в содружестве с научным отделом Института фармации Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль.

**Вклад авторов:** И. И. Яичков — разработка дизайна эксперимента, анализ образцов плазмы кроликов, выполнение статистических расчетов, написание статьи; Н. Н. Вольхин, С. С. Петухов, О. Э. Лазарянц — проведение экспериментальной части на кроликах.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование выполнено с соблюдением всех этических стандартов, рекомендованных в Российской Федерации. Кролики были выбраны для оценки фармакокинетических параметров и относительной биодоступности ODASA в качестве второго вида, который не относится к грызунам. Животные содержались в индивидуальных клетках достаточной площади. Доступ к воде и комбикорму ограничивался за 4 часа до и 2 часа после введения изучаемого препарата. На протяжении оставшейся части эксперимента питье и питание были свободными. В виварии был 12-часовой цикл смены освещения, температура — 20–25 °C и влажность — 40–65%. Подопытные животные на протяжении всего эксперимента находились под наблюдением ветеринара. Объем выборки в каждой исследуемой группе был минимально допустимым согласно требованиям к проведению фармакокинетических исследований, рекомендованных в Российской Федерации. Данное исследование получило одобрение независимого этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол от 20.04.2025 № 2.

✉ Для корреспонденции: Илья Игоревич Яичков  
ул. Технопарковая, д. 11/2, г. Ярославль, 150030, Россия; ilya\_1993\_08@mail.ru

Статья поступила: 23.07.2025. Статья принята к печати: 23.10.2025 Опубликована онлайн: 09.11.2025

DOI: 10.24075/medet.2025.020

## THE STUDY OF RELATIVE BIOAVAILABILITY OF OCULAR SUSPENSION OF 4-(5-METHYL-1,3,4-OXADIAZOLE-2-YL)-BENZENESULFONAMIDE IN RABBITS

Yaichkov II<sup>1</sup>✉, Volkhin NN<sup>1,2</sup>, Petukhov SS<sup>1,2</sup>, Lasaryanz OE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Pedagogical University named after Ushinsky, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)-benzenesulfonamide (ODASA), which is a novel selective type II carbonic anhydrase inhibitor for treating open-angle glaucoma, is undergoing preclinical testing. Pharmacokinetics of the substance have only been studied in rats. Prior to clinical studies, it is necessary to assess the systemic exposure of ODASA in non-rodents. ODASA was administered to Soviet Chinchilla rabbits at a dose of 0.28 mg/kg. About 40 µl of ocular suspension of ODASA was instilled into each eye of animals from the first group, whereas the second group received intraperitoneal injections of the investigational drug. Each group consisted of 6 male rabbits. Samples were obtained prior to administration of ODASA and during 288 hours following the administration at 16 time points. A 10% ascorbic acid solution was added to plasma before freezing. The samples were analyzed using HPLC-MS/MS. Following eyedrop instillation, relative bioavailability for ODASA was 31% as compared to IP administration. Thus, as ODASA was well absorbed into the systemic circulation of rabbits following topical eyedrop instillation, testing its pharmacokinetics in healthy volunteers will be obligatory if the preparation proceeds to phase 1 of clinical studies.

**Keywords:** selective carbonic anhydrase inhibitor, pharmacokinetics, bioavailability, rabbit, plasma, open-angle glaucoma

**Financing:** the study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (State assignment 1022051100011-8-3.1.5; 3.2.17 “Development of a drug for treatment of acute-angle glaucoma”).

**Acknowledgement:** the work was carried out in collaboration with the Scientific Department of the Institute of Pharmacy of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl.

**Author contribution:** Yaichkov II — experimental design development, analysis of rabbit plasma samples, performing statistical calculations, writing an article; Volkhin NN, Petukhov SS, Lazaryants OE — conducting the experiments on rabbits.

**Compliance with ethical standards:** the study was conducted in compliance with all ethical standards recommended in the Russian Federation. Rabbits were selected to evaluate the pharmacokinetic parameters and relative bioavailability of ODASA as other non-rodent species. The animals were kept in individual cages of a sufficient size. Access to water and mixed feed was available free-choice, except for 4 hours before administration and 2 hours after administration of the

investigational preparation. The animals were housed at room temperatures of 20 °C, humidity of 40–65%, and a 12/12 h light–dark cycle. The experimental animals were under the supervision of a veterinarian throughout the experiment. Each group had a minimum allowable sample size for pharmacokinetic studies in the Russian Federation. This study was approved by the Independent Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol No. 2 dated 04/20/2025.

✉ Correspondence should be addressed: Ilya I Yaichkov

Technopark str., 11/2, Yaroslavl, 150030, Russia; [ilya\\_1993\\_08@mail.ru](mailto:ilya_1993_08@mail.ru)

Received: 23.07.2025 Accepted: 23.10.2025 Published online: 08.11.2025

DOI: [10.24075/medet.2025.020](https://doi.org/10.24075/medet.2025.020)

Новый селективный ингибитор карбоангидразы II типа 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамид (ODASA) (рис. 1А) является новой перспективной молекулой для терапии открытоугольной глаукомы. Данное соединение находится на этапе доклинического исследования. Он способен снижать внутриглазное давление при местном применении. Это уменьшает количество системных нежелательных лекарственных реакций. Продолжительность эффекта ODASA сохраняется около 24 ч [1]. В настоящее время разработана 1% глазная суспензия данного соединения. Величина ее относительной биодоступности (ОБ) у крыс после глазной инстилляции по сравнению с внутрибрюшинной инъекцией составляет более 80%. После попадания в системный кровоток молекула ODASA подвергается гидроксилированию. Реакция проходит по метильной группе цикла 1,3,4-оксадиазола с образованием основного метаболита 4-[5-(гидроксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-бензолсульфонамида (M1) (рис. 1Б) и по сульфонамидной группе с образованием минорного метаболита N-гидрокси-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамида (M2) (рис. 1В) [2].

Согласно регуляторным требованиям, исследование фармакокинетики и биодоступности следует проводить на двух видах животных, один из которых не относится к грызунам [3]. Для данных целей наиболее часто применяют

кроликов. Они являются наиболее экономически доступными [4–7]. Гораздо реже в качестве второго вида используют собак породы бигль [8–9], минипигов [10–11] и обезьян [12–14]. Из-за нерастворимости субстанции ODASA в воде ее внутривенное введение и, как следствие, изучение абсолютной биодоступности невозможно. Поэтому расчет ОБ данного соединения выполнялся после внутрибрюшинной инъекции.

При проведении фармакокинетических исследований анализ образцов биоматериала наиболее часто проводят с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Для количественного определения ODASA и его гидроксилированных производных в плазме крови лабораторных животных разработана экспрессная методика с применением данного метода. Подготовка проб осуществлялась с помощью осаждения белков. Минорный метаболит N-гидрокси-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамид является химически неустойчивым в биологических объектах. Поэтому после отбора образцов плазмы необходима их стабилизация 10%-ным раствором аскорбиновой кислоты [2].

Таким образом, целью работы является расчет фармакокинетических параметров и величины относительной биодоступности глазной суспензии

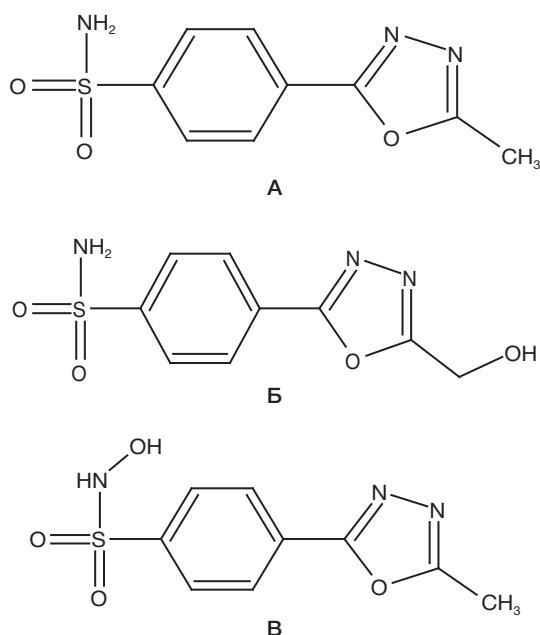


Рис. 1. Структурные формулы 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамида и его метаболитов 4-[5-(гидроксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-бензолсульфонамида (Б) и N-гидрокси-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамида (В)

4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамида на кроликах с применением ВЭЖХ-МС/МС для анализа образцов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» (питомник ООО «СМК Стезар») возрастом 3–4 месяца. Для изучения ОБ использовался параллельный дизайн. Это обусловлено депонированием ODASA в эритроцитах и его длительным периодом полувыведения [2]. Согласно этическим принципам, объем выборки был минимально допустимым для проведения фармакокинетических исследований [3, 15].

Животные содержались в виварии в комфортных условиях в индивидуальных клетках. Доступ к воде и комбикорму был свободным за исключением 4 часов до введения и 2 часов после введения изучаемого препарата. Вмешательства по отбору крови являлись кратковременными и не причиняли сильных страданий. Поэтому специальных мер по обезболиванию не применялось. Данное исследование получило одобрение независимого этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол от 20.04.2025 № 2.

Первой группе испытуемых, включающей в себя 6 кроликов массой  $2,84 \pm 0,05$  кг ( $M \pm SEM$ ), проводили инстилляцию 1% глазной супензии (И/Г) ODASA в каждый глаз в объеме около 40 мкл. Это соответствовало дозе 0,28 мг/кг. Другим 6 особям массой  $3,13 \pm 0,05$  кг ( $M \pm SEM$ ) выполняли внутрибрюшинное введение лекарственного препарата (В/Б) в эквивалентном количестве. Пробы крови отбирались из ушной вены в объеме 0,2 мл с помощью инсулинового шприца, как и в других подобных исследованиях [4–6].

Образцы получали до введения супензии ODASA и через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 120 ч, 144 ч, 192 ч, 240 ч, 288 ч после ее введения. В качестве антикоагулянта использовался К<sub>3</sub>ЭДТА. Полученную после центрифугирования плазму стабилизировали 10%-ным раствором аскорбиновой кислоты в объемном соотношении 1: 2 (раствор аскорбиновой кислоты: плазма). Образцы хранили при температуре не выше –70 °С до момента проведения анализов.

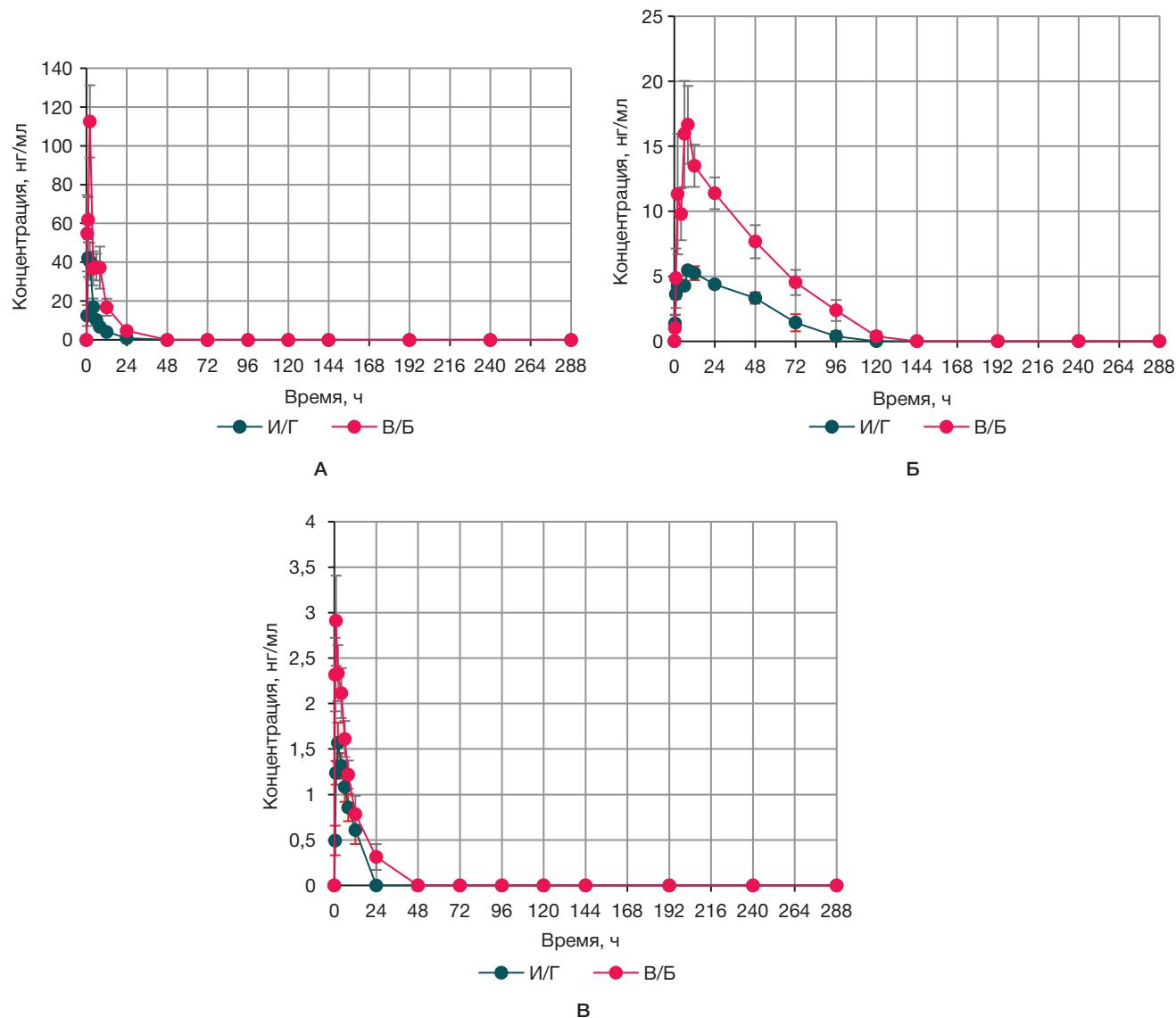
Количественное определение ODASA и его метаболитов в плазме проводили с помощью валидированной биоаналитической методики. Подготовку проб выполняли путем осаждения белков метанольным раствором внутреннего стандарта 4-(3-метил-6-оксо-5,6-дигидропиридазин-1(4Н)-ил)-бензолсульфонамида. Для этого 100 мкл реактива добавляли к 20 мкл стабилизированной плазмы. Смесь перемешивали и центрифугировали 5 мин при 10 000 об./мин. Надосадочную жидкость переносили в микровставки и анализировали. Для этого использовали ВЭЖХ-МС/МС-систему, включающую в себя хроматограф Agilent 1260 Infinity (Германия) и масс-спектрометр «AB Sciex QTRAP5500» (Сингапур). Для хроматографического разделения применяли колонку Kinetex Phenyl-Hexyl (50\*4,6 мм, 2,6 мкм) с предколонкой Phenyl SecurityGuard Ultra Catridge (4,6 мм, 2,6 мкм). Детектирование аналитов и внутреннего стандарта выполняли в MRM-режиме [2]. Аналитический диапазон измеряемых в плазме концентраций для ODASA и M1 составлял 2–2000 нг/мл, для M2–0,5–500,0 нг/мл.

При расчете фармакокинетических параметров использовался некомпартментный подход. С помощью программного пакета R v. 3.3.2 (модуль Bear v. 2.7.7) для ODASA и его метаболитов были рассчитаны максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ), время ее достижения ( $T_{max}$ ), площадь под фармакокинетической кривой, начиная

Таблица. Фармакокинетические параметры 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамида и его метаболитов в плазме кроликов

Вещество		ODASA ( $n = 6$ )		M1 ( $n = 6$ )		M2 ( $n = 6$ )	
Путь введения		И/Г	В/Б	И/Г	В/Б	И/Г	В/Б
$C_{max}$ , нг/мл	$M \pm SEM$	$58,6 \pm 7,2$	$129,8 \pm 11,4$	$5,9 \pm 0,4$	$21,59 \pm 2,73$	$1,66 \pm 0,20$	$3,37 \pm 0,4$
$T_{max}$ , ч	Медиана (мин.–макс.)	1,0 (1,0–2,0)	2(0,5–2,0)	8 (8–12)	7,0 (2,0–12,0)	1,5 (1,0–2,0)	1,0 (0,5–2,0)
$AUC_{0-t}$ , нг <sup>2</sup> ·ч/мл	$M \pm SEM$	$188 \pm 19$	$611 \pm 91$	$256 \pm 41$	$744 \pm 73$	$11,9 \pm 1,6$	$24,4 \pm 4,7$
$AUC_{0-\infty}$ , нг <sup>2</sup> ·ч/мл	$M \pm SEM$	$210 \pm 22$	$670 \pm 100$	$430 \pm 47$	$904 \pm 100$	$21,5 \pm 3,2$	$32,6 \pm 6,4$
$T_{1/2}$ , ч	$M \pm SEM$	$5,2 \pm 1,1$	$5,7 \pm 1,1$	$48,2 \pm 4,2$	$33,6 \pm 5,0$	$9,4 \pm 1,7$	$9,2 \pm 1,9$
MRT, ч	$M \pm SEM$	$4,8 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,9$	$28,9 \pm 3,4$	$34,9 \pm 4,7$	$5,2 \pm 0,3$	$6,6 \pm 1,0$
Cl/F, мл/ч	$M \pm SEM$	$498,4 \pm 46,4$	$169,8 \pm 28,3$	$245,7 \pm 24,9$	$120,6 \pm 18,5$	$5141 \pm 682$	$3816 \pm 788$
Vd/F, мл/кг	$M \pm SEM$	$3664 \pm 733$	$1418 \pm 429$	$16730 \pm 1686$	$5276 \pm 510$	$64388 \pm 7033$	$40855 \pm 2969$
R(M)	$M \pm SEM$	–	–	$2,122 \pm 0,292$	$1,513 \pm 0,301$	$0,106 \pm 0,017$	$0,050 \pm 0,008$

Примечание: ODASA — 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамид; M1—4-[5-(гидроксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-бензолсульфонамид; M2 — N-гидрокси-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамид; И/Г — инстилляция в глаза; В/Б — внутрибрюшинное введение.



Примечание: И/Г — инстилляция в глаза; В/Б — внутрибрюшинное введение.

Рис. 2. Фармакокинетические профили 4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамида (А) и его метаболитов 4-[5-(гидроксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-бензолсульфонамида (Б) и N-гидрокси-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-бензолсульфонамида (В) в плазме кроликов (интервалы ошибок:  $\pm$  SEM)

с момента введения препарата и заканчивая временем отбора последнего отбора крови ( $AUC_{0-t}$ ), площадь под фармакокинетической кривой, начиная с момента введения препарата до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), среднее время удержания в крови (среднее резидентное время (MRT)), кажущийся объем распределения ( $V_d/F$ ), кажущийся клиренс ( $Cl/F$ ).

Вычисление степени превращения ( $R(M)$ ) действующего вещества в метаболит проводилось по формуле:

$$R(M) = \frac{AUC_{0-\infty}(M)}{AUC_{0-\infty}(LC)} \times 100\%,$$

где  $AUC_{0-\infty}(M)$  — значение  $AUC_{0-\infty}$  метаболита в плазме;  $AUC_{0-\infty}(LC)$  — значение  $AUC_{0-\infty}$  ODASA.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Максимальная концентрация в плазме у ODASA при терапевтическом способе применения достигала  $58,6 \pm 7,2$  нг/мл ( $M \pm SEM$ ) спустя 1 ч после введения (табл.). Через 48 ч содержание действующего вещества в данной биологической

жидкости было ниже предела количественного определения методики (LLOQ) (рис. 2А). Величина ОБ для ODASA после И/Г по сравнению с В/Б составила 30,76%. Это примерно в 2,5 раза меньше, чем ОБ данного соединения у крыс. Период полувыведения ODASA при обоих способах введения был более чем в 6 раз короче, чем у крыс [2].

$T_{max}$  основного метаболита M1 после И/Г наступало позже, чем  $T_{max}$  ODASA и M2. Он детектировался в плазме на протяжении 120 ч эксперимента (рис. 2Б). Продолжительность его  $T_{1/2}$  была примерно в 1,5 раза меньше, чем у крыс [2]. Пик концентрации N-гидроксипроизводного наблюдался в промежуток с 1 ч до 2 ч после инстилляции супензии, как и у действующего вещества (рис. 2В). Значение  $T_{1/2}$  M2 в случае И/Г составляло около 10 ч. Это приблизительно в 3 раза короче, чем у крыс [2]. Концентрации данного соединения в плазме крови были ниже LLOQ методики спустя 24 ч после И/Г и 48 ч после В/Б.

У ODASA и его метаболитов в эксперименте на кроликах наблюдались высокие значения кажущегося объема распределения (табл.). Они значительно превышали фактический объем циркулирующей крови. Это указывает

на то, что изучаемые соединения хорошо проникают в органы и ткани животных.

Степень превращения ODASA в метаболит M1 при терапевтическом способе введения у кроликов составила  $2,122 \pm 0,292$ , в метаболит M2 —  $0,106 \pm 0,017$  ( $M \pm SEM$ ). Это приблизительно в 10 раз больше величин R(M) данных продуктов гидроксилирования действующего вещества, рассчитанных у крыс. Такая разница, вероятно, связана с более низкой дозой на единицу массы тела и меньшими концентрациями ODASA в плазме. Активные центры микросомальных ферментов были менее насыщены, и биотрансформация ODASA происходила значительно быстрее. По этой причине величина клиренса ODASA у кроликов после И/Г более чем в 40 раз выше, чем у крыс [2].

Таким образом, ODASA достаточно хорошо всасывался в системный кровоток кроликов после закапывания в глаза его супензии. В исследовании фармакокинетики, выполненном на крысах, также измерена высокая

величина ОБ действующего вещества. Поэтому в случае, если данный препарат будет допущен до первой фазы клинических испытаний, изучение его фармакокинетики на здоровых добровольцах будет обязательным.

## ВЫВОДЫ

1. ODASA способен проникать в системный кровоток кроликов после глазной инстилляции его супензии.
2. Величина относительной биодоступности ODASA после закапывания в глаза по сравнению с внутрибрюшинным введением составила 30,76%.
3. Установлены межвидовые различия в скорости выведения ODASA и его метаболитов из плазмы крови: у кроликов данный процесс происходит быстрее, чем у крыс.
4. Из-за всасывания ODASA при местном применении у животных в перечень испытаний первой фазы его клинических исследований необходимо включать изучение фармакокинетики.

## Литература

1. Хохлов А. Л., Шетнев А. А., Корсаков М. К., Федоров В. Н., Тюшина А. Н., Вольхин Н. Н. и др. Фармакологические свойства производных сульфонамидов — новых ингибиторов карбоангидразы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023; 175 (2): 166–70. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-2-166-170.
2. Khokhlov AL, Yaichkov II, Shetnev AA, Korsakov MK, Volkhin NN, Petukhov SS, et al. The evaluation of pharmacokinetic parameters of 4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)-benzenesulfonamide and its metabolites in rat plasma. Research Results in Pharmacology. 2024; 10(4): 67–76. DOI: 10.18413/rrpharmacology.10.523.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012; 944 с.
4. Tandrima M, Shiva Kumar G. Development and validation of LC-MS/MS method for alpelisib quantification in human plasma: Application to pharmacokinetics in healthy rabbits. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2023; 13(03): 89–96. DOI: 10.7324/JAPS.2023.75269.
5. Xiong J, Xu Y, He S, Zhang Y, Wang Z, Wang S, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of tildipirofosin in rabbits following single-dose intravenous and intramuscular administration. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2020; 11: 1–6. DOI: 10.1111/jvp.1288. PMID: 32542744.
6. Nguyen DT, Le TNN, Ngo DK, Khuu HM, Tran KT, Le HT, et al. Development and Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Simultaneous Quantification of Vitexin and Isovitexin in Rabbit Plasma: Pharmacokinetic Insights on a Microcapsule Formulation. Molecules. 2025; 30: 1690. DOI: 10.3390/molecules30081690. PMID: 40333599; PMCID: PMC12029304.
7. Малыгин А. С., Попов Н. С., Демидова М. А., Шатохина Н. А. Разработка и валидация методики ВЭЖХ-масс-спектрометрического определения нового производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола в плазме крови кроликов для фармакокинетических исследований. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020; (8): 26–33. DOI: 10.29296/25877313-2020-08-04.
8. Li J, Yin L, Li Y, Xue Y, Wang X, Xu W, et al. Development and validation of an LC-MS/MS method for quantitative determination of LXT-101 sustained-release suspension, a novel drug in treating prostate cancer, in beagle plasma. Scientific Reports. 2025; 15: 11868. DOI: 10.1038/s41598-025-96764-3.
9. Koryakova A, Shcherbakova V, Riabova O, Kazaishvili Y, Bolgarin R, Makarov V. Antituberculosis Macozinone Extended-Release Tablets to Enhance Bioavailability: a Pilot Pharmacokinetic Study in Beagle Dogs. Microbiology Spectrum. 2023; 11(1): e0232722. DOI: 10.1128/spectrum.02327-22. PMID: 36507624; PMCID: PMC9927148.
10. Cui H, Lyu L, Bian J, Xu S, Chen R, Cai C, et al. LC-MS/MS quantification of ropivacaine and local analgesic and adverse effects of Long-acting Ropivacaine Injection based on pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in Bama minipigs. Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. 2023; 1223: 123716. DOI: 10.1016/j.jchromb.2023.123716. PMID: 37084699.
11. Shao L, Mo J, Xu Q, He G, Xing C, Chu Z. Preclinical pharmacokinetic investigation of the bioavailability and skin distribution of HY-072808 ointment, a novel drug candidate for the treatment of atopic dermatitis, in minipigs by a newly LC-MS/MS method. Xenobiotica. 2024; 54(3): 138–149. DOI: 10.1080/00498254.2024.2333007. PMID: 38501457.
12. Martin JA, Czeskis B, Urva S, Cassidy KC. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of tirzepatide in humans, rats, and monkeys. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2024; 202: 106895. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106895. PMID: 39243911.
13. Mizuo H, Mano Y. Cross-species comparison in nonclinical pharmacokinetics of lenvatinib by a simple HPLC with ultraviolet detection. Scientific Reports. 2023; 13: 8349. DOI: 10.1038/s41598-023-35297-z. PMID: 37221226; PMCID: PMC10205807.
14. Zhang H, Chen Y, Huang J, Sun W. A simple and sensitive ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantitative analysis of VX-548 in monkey plasma: Method validation and application to pharmacokinetic study. Biomedical Chromatography. 2024; 38(7): e5907. DOI: 10.1002/bmc.5907. PMID: 38783548.
15. Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/eng/pdf>. (дата обращения: 06.03.2025). (дата обращения: 06.07.2025).

## References

1. Khokhlov AL, Shetnev AA, Korsakov MK, Fedorov VN, Tyushina AN, Volkhin NN, et al. Pharmacological properties of sulfonamide derivatives — new inhibitors of carbonic anhydrase. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2023; 175(2): 166–170. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-175-2-166-170. Russian.
2. Khokhlov AL, Yaichkov II, Shetnev AA, Korsakov MK, Volkhin NN, Petukhov SS, et al. The evaluation of pharmacokinetic parameters of 4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)-benzenesulfonamide and its metabolites in rat plasma. Research Results in Pharmacology. 2024; 10(4): 67–76. DOI: 10.18413/rrpharmacology.10.523.

3. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one. Moscow: Grif and K; 2012; 944 p. Russian.
4. Tandrima M, Shiva Kumar G. Development and validation of LC-MS/MS method for alpelisib quantification in human plasma: Application to pharmacokinetics in healthy rabbits. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2023; 13(03): 89–96. DOI: 10.7324/JAPS.2023.75269.
5. Xiong J, Xu Y, He S, Zhang Y, Wang Z, Wang S, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of tildipirozin in rabbits following single-dose intravenous and intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 2020; 11: 1–6. DOI: 10.1111/jvp.1288. PMID: 32542744.
6. Nguyen DT, Le TNN, Ngo DK, Khuu HM, Tran KT, Le HT, et al. Development and Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Simultaneous Quantification of Vitexin and Isovitexin in Rabbit Plasma: Pharmacokinetic Insights on a Microcapsule Formulation. *Molecules.* 2025; 30: 1690. DOI: 10.3390/molecules30081690. PMID: 40333599; PMCID: PMC12029304. Russian.
7. Malygin AS, Popov NS, Demidova MA, Shatokhina N. Development and validation of HPLC-MS/MS method of a new derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole in rabbit blood plasma for pharmacokinetic studies. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2020; (8): 26–33. DOI:10.29296/25877313-2020-08-04. Russian.
8. Li J, Yin L, Li Y, Xue Y, Wang X, Xu W, et al. Development and validation of an LC-MS/MS method for quantitative determination of LXT-101 sustained-release suspension, a novel drug in treating prostate cancer, in beagle plasma. *Scientific Reports.* 2025; 15: 11868. DOI: 10.1038/s41598-025-96764-3.
9. Koryakova A, Shcherbakova V, Riabova O, Kazaishvili Y, Bolgarin R, Makarov V. Antituberculosis Macozinone Extended-Release Tablets To Enhance Bioavailability: a Pilot Pharmacokinetic Study in Beagle Dogs. *Microbiology Spectrum.* 2023; 11(1): e0232722.
10. Cui H, Lyu L, Bian J, Xu S, Chen R, Cai C, et al. LC-MS/MS quantification of ropivacaine and local analgesic and adverse effects of Long-acting Ropivacaine Injection based on pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in Bama minipigs. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences.* 2023; 1223: 123716. DOI:10.1016/j.jchromb.2023.123716.
11. Shao L, Mo J, Xu Q, He G, Xing C, Chu Z. Preclinical pharmacokinetic investigation of the bioavailability and skin distribution of HY-072808 ointment, a novel drug candidate for the treatment of atopic dermatitis, in minipigs by a newly LC-MS/MS method. *Xenobiotica.* 2024; 54(3): 138–149. DOI: 10.1080/00498254.2024.2333007. PMID: 38501457.
12. Martin JA, Czeskis B, Urva S, Cassidy KC. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of tirzepatide in humans, rats, and monkeys. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2024; 202: 106895. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106895. PMID: 39243911.
13. Mizuo H, Mano Y. Cross-species comparison in nonclinical pharmacokinetics of lenvatinib by a simple HPLC with ultraviolet detection. *Scientific Reports.* 2023; 13: 8349. DOI: 10.1038/s41598-023-35297-z. PMID: 37221226; PMCID: PMC10205807.
14. Zhang H, Chen Y, Huang J, Sun W. A simple and sensitive ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantitative analysis of VX-548 in monkey plasma: Method validation and application to pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography.* 2024; 38(7): e5907. DOI: 10.1002/bmc.5907. PMID: 38783548.
15. Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Available from URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/eng/pdf>. (accessed: 06.07.2025). Russian.