

Фармакокинетика дипептидного анксиолитика ГБ-115 после перорального введения у различных видов животных и человека

Раскин С.Ю.¹, Колыванов Г.Б.¹, Литвин А.А.¹, Бочков П.О.¹, Шевченко Р.В.¹,
Смирнов В.В.^{2,3}, Грибакина О.Г.¹, Новицкий А.А.¹, Жердев В.П.¹, Колик Л.Г.¹,
Гудашева Т.А.¹, Ивашкина Н.Ю.⁴

¹ – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

² – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

³ – ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

⁴ – АО «Малуна-Фарм», г. Москва

Резюме. Представлены результаты изучения фармакокинетики нового дипептидного анксиолитика ГБ-115 на крысах, кроликах и добровольцах. Выявлены существенные межвидовые различия в фармакокинетике ГБ-115 после его перорального введения/приёма. Так, дозозависимый параметр – константа скорости элиминации уменьшалась в ряду: крыса > человек > кролик. Период полувыведения ГБ-115, напротив, возрастал в ряду: крыса < человек < кролик.

Ключевые слова: ГБ-115, фармакокинетика, межвидовые различия

Pharmacokinetics of dipeptide anxiolytic GB-115 after oral administration in different animals species and humans

Raskin S.Yu.¹, Kolyvanov G.B.¹, Litvin A.A.¹, Bochkov P.O.¹, Shevchenko R.V.¹, Smirnov V.V.^{2,3}, Grybakina O.G.¹,
Novitskiy A.A.¹, Zherdev V.P.¹, Kolik L.G.¹, Gudasheva T.A.¹, Ivashkina N. Yu.⁴

¹ – FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

² – Sechenov University, Moscow

³ – RC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow

⁴ – Joint Stock Company «Maluna-Pharm», Moscow

Resume. Results of pharmacokinetic study of a new dipeptide anxiolytic GB-115 in rats, rabbits and volunteers were presented. After oral drug administration significant differences were found. For example, a dose-independent parameter – the elimination rate constant was decreased: rat < human < rabbit. By contrast the half-life of GB-115 was increased: rat < human < rabbit.

Keywords: GB-115, pharmacokinetics, interspecies differences

Автор, ответственный за переписку:

Литвин Александр Алексеевич – д.б.н. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»; 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8;
e-mail: litbiopharm@yandex.ru

Введение

Разработка препаратов на основе эндогенных соединений – регуляторных пептидов, является одним из направлений в области создания эффективных и безопасных средств для фармакотерапии психоэмоциональных расстройств. Так, синтезированный аналог тафтсина селанк не уступает по выраженности эффекта медазепаму при лечении пациентов с генерализованными тревожными расстройствами [4], однако, особенности гептапептидной структуры не позволяют использовать его для введения внутрь. С другой стороны, для коротких пептидов установлены переносчик-опосредованные транспортные системы, которые определяют их способность к всасыванию в кишечнике, открывая перспективы создания пептидных препаратов для перорального применения [10].

Основываясь на данных о вовлечённости эндогенной холецистокениновой системы в формировании панических состояний и тревожных расстройств, в

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» сконструирован дипептидный аналог тетрапептида холецистокенина – амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (соединение ГБ-115), обладающий антагонистической активностью по отношению к центральным холецистокениновым рецепторам [1] и проявляющий в опытах *in vivo* выраженный анксиолитический эффект [5], не вызывая при этом толерантности и формирования синдрома «отмены» [6]. На этапе доклинического изучения нового анксиолитика пептидной природы изучен с фармакологической/фармакокинетической точки зрения ряд фармацевтических композиций с целью выявления наиболее оптимальной композиции для получения твёрдой лекарственной формы ГБ-115 [2].

Необходимым этапом разработки оригинального лекарственного средства является изучение его экспериментальной фармакокинетики и метаболизма [7]. Выявление общих закономерностей и различий в фармакокинетике фармакологически активных ве-

шеств у экспериментальных животных разных видов позволяет наиболее точно экстраполировать значения фармакокинетических параметров на человека. Анализ доклинических исследований очень важен для оценки вероятности развития и характера побочных эффектов, расчёта начальной дозы для изучения свойств препарата у человека, обеспечивает полезной информацией при переносе данных с животных на человека для выбора пути введения, а также для разработки оптимальной лекарственной формы, обеспечивающей фармакологическую активность и биодоступность.

В то же время при разработке нового препарата невозможно обойтись без клинических исследований, поскольку экстраполяция результатов исследований у животных на человека возможна только в общем виде [8].

Цель исследования – клиничко-экспериментальное изучение фармакокинетики нового оригинального дипептидного анксиолитика ГБ-115, выявление общих закономерностей и различий в фармакокинетике у экспериментальных животных и человека.

Материалы и методы

В качестве стандартного вещества использовали фармацевтическую субстанцию ГБ-115 (№ серии ЕК-544-В производства ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», дата выпуска 12.01.2015 г., годен до 02.2018 г.) содержание основного вещества в котором было не ниже 98%. Общая характеристика исследуемого вещества приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика объекта исследования

Химическая формула	Физ.-хим. свойства
$C_6H_5-(CH_2)_3CO-Gly-Trp-NH_2$	М.м. = 434,52 а.е.м. т.пл. 178–179°C. рН 1% водного раствора ≈7. хорошо растворим в спирте (96%), практически нерастворим в воде

Синтез осуществлён в опытно-технологическом отделе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Крысы

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах (с массой тела 180–220 г), полученных из питомника «Столбовая» (Московская область). Животных содержали по 6 особей в клетке (580×375×200 мм) в стандартных условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при естественном освещении, постоянной температуре (21–23 °С) и свободном доступе к брикетированному корму и воде. Все эксперименты были проведены в осенне-зимний период.

До проведения исследования крысы находились в течение 12 ч на водной диете. Субстанцию ГБ-115 вводили в виде водной суспензии с добавлением 1% твина 80 перорально в дозе 100 мг/кг. Животных декапитировали до введения препарата и через 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин после введения суспензии. Плазму крови получали центрифугированием образцов крови животных при 2 500 об/мин в течение 10 мин и 4°C.

Исследование выполнено согласно требованиям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [7].

Кролики

На 6 кроликах-самцах породы шиншилла (питомник «Манихино», Московская область) массой 2,75–3,10 кг проведено открытое, фармакокинетическое исследование. Животные содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом цикле освещения. За 12 ч до эксперимента животных лишали корма. Кроликам с помощью зонда внутрь вводили субстанцию препарата. Объём суспензии лекарственного средства – 3,0 мл (общая доза ГБ-115 составила 100 мг).

Образцы крови объёмом 1,5 мл отбирали из краевой ушной вены с помощью игл и переносили в конические полиэтиленовые пробирки, предварительно обработанные раствором K_2EDTA . Взятие образцов крови для последующего определения содержания препарата в плазме крови осуществлялось в дискретные интервалы времени: до введения препарата (0,0) и через 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0 и 4,0 ч после введения суспензии. Затем полученные пробы крови центрифугировали в течение 10 мин при 2 500 об/мин и 4 °С. Отбор плазмы крови проводили в стерильные пластиковые криопробирки. Плазма крови хранилась при температуре –50 °С.

Добровольцы

Клиническое исследование ГБ-115 проведено в соответствии с протоколом № КИ 1-2015 «Открытое клиническое исследование I фазы по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата ГБ-115, таблетки 1 мг у здоровых добровольцев при однократном и многократном приёме внутрь» (разрешение МЗ РФ № 600 от 21.10.2015 г.) в условиях стационара Государственного автономного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 2».

После скринингового обследования накануне дня исследования добровольцы находились в стационаре и утром следующего дня под контролем врача-исследователя 3 из 15 добровольцев принимали высшую дозу препарата – 15 мг (таблетки ГБ-115 0,001 г; серия препарата – 10314; производитель – ОАО «Дальхим-фарм», Россия).

Отбор образцов крови

Каждому добровольцу на 8 ч в локтевую вену устанавливали кубитальный катетер.

До приёма препарата, после установки катетера отбирали контрольную пробу крови (0 проба). Образцы крови (10,0 мл) отбирали и переносили в конические полиэтиленовые пробирки (предварительно обработанные K_2EDTA). Отбор образцов крови для последующего определения содержания препарата в плазме крови осуществлялось в дискретные интервалы времени: через 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0; 6,0 и 8,0 ч [3].

Пробоподготовка и количественное определение

Исследуемое вещество извлекали из плазмы крови методом осаждения белков. К 250 мкл плазмы крови, содержащей ГБ-115, прибавляли 750 мкл 0,5% раствора муравьиной кислоты в метаноле, тщательно перемешивали. Полученные суспензии центрифугировали при 9 000 г в течение 15 мин при температуре 4°C. Надосадочную жидкость переносили в хроматографические вials.

Использовали жидкостной хроматограф Surveyor (Thermo scientific, США), оснащённый градиентным насосом, дегазатором, автосамплером, tandemным масс-селективным детектором QQQ Agilent 6460 (Agilent Technologies, США).

Хроматографическое разделение проведено на аналитической колонке Eclipse XDB-C18 (150 × 4,6 мм; 5 мкм), Agilent, США в режиме изократического элюирования. Подвижная фаза: раствор «А» (50 мл 0,1 М раствора аммония ацетата и 5 мл муравьиной кислоты доводили водой деионизованной до общего объёма 1,0 л) и раствор «Б» (50 мл 0,1 М раствора аммония ацетата и 5 мл муравьиной кислоты доводили ацетонитрилом до общего объёма 1,0 л) смешивали в соотношении А:Б = 40:60 (об/об).

Скорость потока подвижной фазы – 0,6 мл/мин; объём вводимой пробы – 5 мкл; тип ионизации: электроспрей при атмосферном давлении (+); детектирование: режим множественных молекулярных реакций (MRM); анализируемые переходы: m/z 435,5 → 159,0; энергия соударения – 17 эВ; температура капилляра 275 °С; напряжение на капилляре – 3000 В.

Для расчёта концентраций ГБ-115 использовался метод абсолютной калибровки по площади пика ГБ-115. Площади пиков оценивались с помощью программы XCalibur (ver. 2.5.6.), Thermo scientific, США, в режиме автоматического интегрирования. Отмечена линейная зависимость между площадью хроматографического пика и концентрацией ГБ-115 в плазме крови в диапазоне 1–50 нг/мл. Предел количественного определения методики составил 1 нг/мл.

Методику валидировали по следующим параметрам: селективность, диапазон применения (верхний и нижний пределы количественного определения),

линейность, правильность и прецизионность, стабильность.

Для расчётов фармакокинетических параметров был использован модельно-независимый метод [3].

В таблицах представлены средние арифметические значения величин (\bar{x}), стандартные отклонения (SD), коэффициент вариации (C.V.%).

Все процедуры в исследовании выполнены согласно стандартным операционным процедурам (СОП) лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» и соответствующим нормативным актам.

Результаты и их обсуждение

Фармакокинетические исследования на крысах

Хромато-масс-спектрометрический анализ всех образцов плазмы крови показал, что в анализируемых образцах присутствует характеристический молекулярный ион, соответствующий неизменной молекуле ГБ-115.

На рис.1 представлена усредненная фармакокинетическая кривая ГБ-115 в плазме крови крыс после однократного перорального введения ГБ-115 в виде суспензии (доза 100 мг/кг). Поскольку на каждую временную точку использовали по 6 животных, результирующая фармакокинетическая кривая была построена по усреднённым концентрациям, поэтому при расчётах фармакокинетических параметров отсутствует статистическая обработка результатов. Как видно из рис. 1, ГБ-115 быстро всасывался из ЖКТ в системный кровоток и определялся в плазме крови уже через 5 мин после введения. Максимальная кон-

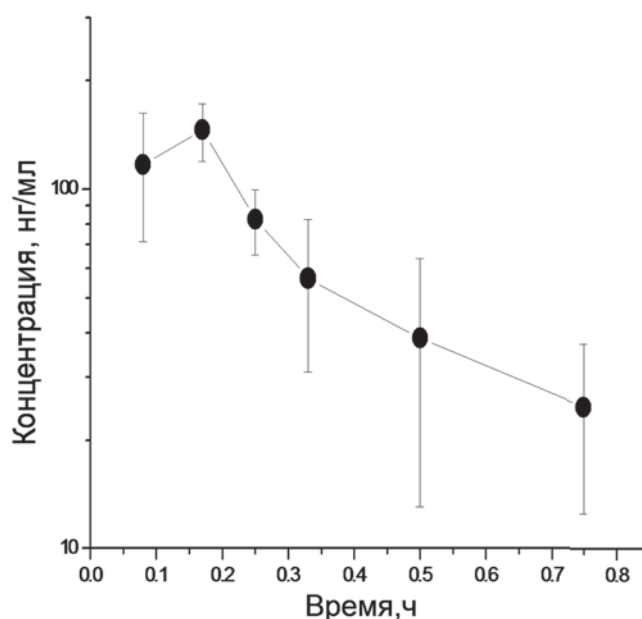


Рис. 1. Усреднённый фармакокинетический профиль ГБ-115 в плазме крови крыс после перорального однократного введения в дозе 100 мг/кг ($n = 6$; $\bar{x} \pm SD$)

центрация ГБ-115 в плазме крови крыс (146,16 нг/мл) достигалась через 0,17 ч (10 мин) после введения препарата. Соединение ГБ-115 достаточно быстро выводится из организма животных. Об этом свидетельствуют значения следующих фармакокинетических параметров: период полувыведения исследуемого вещества составил 0,24 ч, а среднее время удерживания (MRT) ГБ-115 в организме животных – 0,28 ч. При этом величина плазменного клиренса (Cl/F) исследуемого вещества составила 2,11 л/ч/кг (табл. 2).

Таблица 2

Фармакокинетические параметры ГБ-115 у крыс после перорального введения субстанции в виде суспензии в дозе 100 мг/кг

Параметр	Значение
AUC _{0→T} , нг/мл×ч	47,464
AUC _{0→∞} , нг/мл×ч	56,203
T _{max} , ч	0,17
C _{max} , нг/мл	146,16
C _{max} /AUC, ч ⁻¹	3,0794
Cl/F, л/ч/кг	2,11
k _{el} , ч ⁻¹	2,8424
t _{1/2el} , ч	0,24
MRT, ч	0,28
V _d /F, л/кг	0,74

Параметром, характеризующим степень проникновения лекарственного вещества в ткань, является кажущийся объём распределения (V_d/F). Его величина составила 0,74 л/кг. Кажущийся объём распределения обычно не эквивалентен анатомическому объёму, а отражает распределение препарата и степень его связывания в организме. Так, если препарат связывается преимущественно белками крови, V_d/F будет меньше, чем реальный. С другой стороны, преимущественное связывание препарата во внесосудистом пространстве приводит к превышению значения V_d/F над реальным. В нашем случае расчёт величин V_d/F дал значительно большие результаты, указывающие, что ГБ-115 распределяется во всех жидких средах организма животных [9].

На рис. 2 представлен усреднённый фармакокинетический профиль ГБ-115 в плазме крови кроликов после однократного перорального введения субстанции в дозе 100 мг. Тестируемое вещество определялось в биожидкости на протяжении 4 ч. Снижение концентраций ГБ-115 после достижения максимальных концентраций носило монофазный характер.

В табл. 3 представлены основные фармакокинетические параметры ГБ-115 у кроликов после однократного введения внутрь субстанции. Время наступления

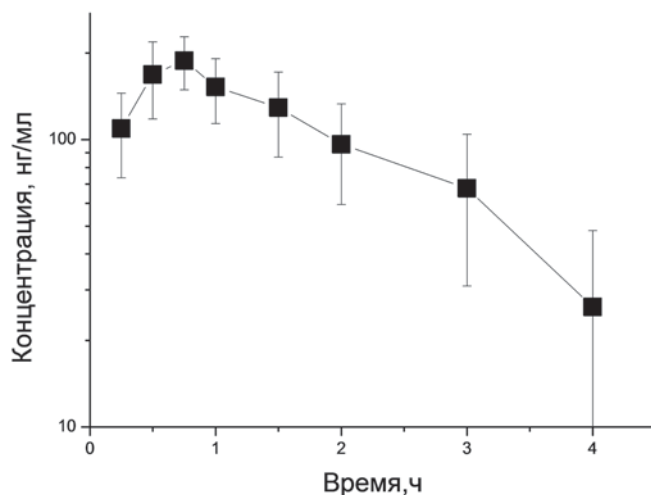


Рис. 2. Усреднённый фармакокинетический профиль ГБ-115 в плазме крови кроликов после однократного перорального введения субстанции в дозе 100 мг (n = 6; $\bar{x} \pm SD$)

Таблица 3

Фармакокинетические параметры ГБ-115 в плазме крови кроликов после однократного перорального введения субстанции в дозе 100 мг (n = 6)

Параметр	Значение		
	\bar{x}	SD	C.V.%
C _{max} , нг/мл	191,50	39,16	20,45
T _{max} , ч	0,71	0,10	14,41
AUC _{0→T} , нг/мл×ч	388,54	137,07	35,28
AUC _{0→∞} , нг/мл×ч	447,59	165,00	36,86
C _{max} /AUC _{0→T} , ч ⁻¹	0,5201	0,1012	19,42
k _{el} , ч ⁻¹	0,5481	0,1332	24,30
t _{1/2el} , ч	1,32	0,30	22,85
MRT, ч	1,65	0,38	22,97
Cl/F, л/ч/кг	0,08	0,02	39,37
V _d /F, л/кг	0,15	0,08	53,33

максимальной концентрации анализируемого вещества в плазме крови (T_{max}) составило 0,71 ± 0,10 ч. Уровень максимальной концентрации в плазме крови животных (C_{max}) в среднем составил 191,50 ± 39,16 нг/мл. При этом среднее значение константы скорости элиминации (k_{el}) ГБ-115 из плазмы крови кроликов составило 0,548 ± 0,133 ч⁻¹, а период полувыведения (t_{1/2el}) ГБ-115 из плазмы крови – 1,32 ± 0,30 ч. MRT ГБ-115 в организме животных равнялось 1,65 ± 0,38 ч.

На рис. 3 представлены индивидуальные фармакокинетические профили ГБ-115 в плазме крови добровольцев после однократного перорального приёма таблеток ГБ-115 в дозе 15 мг.

Из рис. 3 видно, что снижение концентраций исследуемого лекарственного вещества после достижения

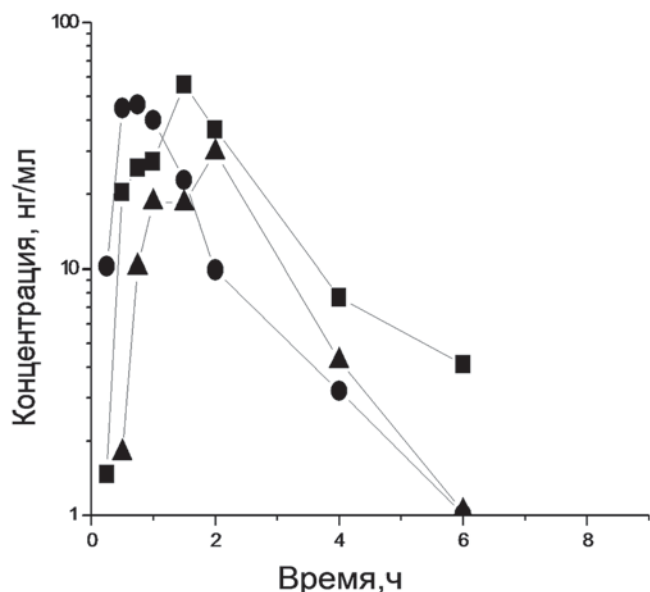


Рис. 3. Индивидуальные фармакокинетические профили ГБ-115 в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток ГБ-115 в дозе 15 мг ($\bar{x} \pm SD$; $n = 3$)

пиковых значений имеет монофазный характер. ГБ-115 определялся в плазме крови всех 3 добровольцев в течение 6 ч после приёма препарата.

В табл. 4 представлены фармакокинетические параметры ГБ-115 в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток ГБ-115 в дозе 15 мг.

Анализ фармакокинетических параметров показал, что ГБ-115 всасывался в системный кровоток из ЖКТ добровольцев с разной скоростью. Параметр, характеризующий скорость всасывания препарата в системный кровоток C_{max}/AUC_{0-T} , изменялся от 0,4838 до 0,6477 ч⁻¹. При этом время достижения C_{max} — T_{max} ГБ-115 в плазме крови изменялось от 0,75 до 2,0 ч и в среднем составило $1,42 \pm 0,63$ ч.

Величины C_{max} изменялись от 29,72 до 55,89 нг/мл ($44,02 \pm 13,25$ нг/мл).

ГБ-115 достаточно быстро выводится из плазмы крови. Так, период полувыведения ($t_{1/2el}$) исследуемого вещества колебался от 0,83 ч до 1,17 ч и в среднем составил $0,98 \pm 0,17$ ч. Быстрое выведение препарата из организма характеризуется также величиной MRT. Величина данного параметра изменялась от 1,56 ч до 2,38 ч ($2,04 \pm 0,43$ ч).

Общий плазменный клиренс (Cl/F) ГБ-115 находился в диапазоне значений 1,367–3,734 л/ч/кг ($2,643 \pm 1,194$ л/ч/кг).

Параметром, характеризующим степень проникновения лекарственного вещества в ткань, является кажущийся объём распределения (V_d/F). Его величина для ГБ-115 после перорального введения в дозе 15 мг составила в среднем $3,60 \pm 1,42$ л/кг ($2,31-5,12$ л/кг).

Представляется целесообразным сравнить фармакокинетические характеристики ГБ-115 у животных разных видов и человека. Причём, следует сравнивать параметры, которые не зависят от введённой дозы, поскольку исследуемые дозы у животных и добровольцев отличались друг от друга на два порядка (100 мг/кг — для крыс и около 0,2 мг/кг — для добровольцев). Прямое сопоставление полученных значений, на наш взгляд, некорректно, поскольку отсутствует доказательство линейной зависимости фармакокинетики ГБ-115 в этом диапазоне доз.

Рассчитанные дозозависимые фармакокинетические параметры у крыс, кроликов и человека после перорального введения ГБ-115 представлены в табл. 5.

При сравнении этих параметров ГБ-115 у крыс и кроликов выявлены межвидовые различия.

Так, параметр, характеризующий скорость всасывания препарата C_{max}/AUC_{0-T} из ЖКТ крыс в среднем составил $3,0794$ ч⁻¹ и для кроликов — $0,5201$ ч⁻¹. Таким образом, ГБ-115 всасывался в системный кровоток крыс в 6 раз быстрее, чем у кроликов. Выведение пре-

Таблица 4

Фармакокинетические параметры ГБ-115 в плазме крови добровольцев после однократного приёма таблеток ГБ-115 (доза 15 мг)

Параметр	Добровольцы			\bar{x}	SD	C.V.%
C_{max} , нг/мл	55,89	46,46	29,72	44,02	13,25	30,11
T_{max} , ч	1,50	0,75	2,00	1,42	0,63	44,41
AUC_{0-T} , нг/мл×ч	115,53	71,73	65,88	84,38	27,13	32,16
$AUC_{0-\infty}$, нг/мл×ч	122,47	73,12	67,12	87,57	30,37	34,68
C_{max}/AUC_{0-T} , ч ⁻¹	0,4838	0,6477	0,4511	0,5275	0,1053	19,97
k_{el} , ч ⁻¹	0,5925	0,7289	0,8381	0,7198	0,1231	17,09
$t_{1/2el}$, ч	1,17	0,95	0,83	0,98	0,17	17,54
MRT, ч	2,38	1,56	2,18	2,04	0,43	20,96
Cl/F, л/ч/кг	1,367	3,734	2,828	2,643	1,194	45,17
V_d/F , л/кг	2,31	5,12	3,37	3,60	1,42	39,44

Таблица 5

Усредненные значения дозозависимых фармакокинетических параметров, рассчитанных у крыс, кроликов и добровольцев после перорального введения/приёма ГБ-115

	Фармакокинетические параметры				
	C_{max}/AUC_{0-T} , $ч^{-1}$	T_{max} , ч	$t_{1/2el}$, ч	k_{el} , $ч^{-1}$	MRT, ч
Крыса	3,0794	0,17	0,24	2,8424	0,28
Кролик	0,5201±0,1012	0,71±0,10	1,32±0,30	0,5481±0,1330	1,65±0,38
Человек	0,5275±0,1053	1,42±0,63	0,98±0,17	0,7198±0,1231	2,04±0,43

парата из плазмы крови крыс и кроликов также происходило с различными скоростями (для крыс $t_{1/2el}$ – 0,24 ч и для кроликов – 1,32 ч, MRT – 0,28 и 1,65 ч, соответственно). Об этом также свидетельствуют величины k_{el} . Так, данный параметр у крыс составил 2,8424 $ч^{-1}$, у кроликов – 0,5481 $ч^{-1}$. Другими словами, выведение ГБ-115 из организма кроликов происходило в 5 раз медленнее, чем у крыс.

Фармакокинетические параметры ГБ-115, рассчитанные для добровольцев значительно отличалась от таковых, полученных для крыс. В то же время, при сравнении параметров, полученных у добровольцев и кроликов выявлены незначительные расхождения. Исследуемое соединение всасывалось из ЖКТ в системный кровоток у кроликов и добровольцев с одинаковой скоростью (0,5201 и 0,5275 $ч^{-1}$, соответственно). Среднее значение k_{el} у добровольцев была на 30% выше аналогичного параметра у кроликов.

$t_{1/2el}$ ГБ-115 из плазмы крови добровольцев составил 0,98 ч, что на 30% меньше, чем у кроликов (1,32 ч). Аналогичная зависимость прослеживается при сопоставлении значений MRT добровольцев, крыс и кроликов.

После однократного перорального введения C_{max} ГБ-115 в плазме крови крыс регистрировались через 0,17 ч, у кроликов – 0,71 ч и через 1,42 ч – у добровольцев.

Заключение

Выявлены существенные межвидовые различия в фармакокинетике ГБ-115 после его перорального введения/приёма у крыс, кроликов и человека. Так, дозозависимый параметр – константа скорости элиминации уменьшалась в ряду: крыса > человек > кролик. Период полувыведения ГБ-115, напротив, возрастал в ряду: крыса < человек < кролик.

Литература

1. Гудашева Т.А., Лезина В.П., Кирьянова Е.П. и соавт. Синтез, конформационный анализ и анксиолитическая активность ретропептидных аналогов холецистокинина-4. Хим.-фарм. журнал. 2006; 40: 7: 21–26.
2. Жердев В.П., Бойко С.С., Константинопольский М.А. и соавт. Фармакокинетика и фармакодинамика фармацевтических композиций дипептидного анксиолитика ГБ-115. Хим.-фарм. журнал. 2016; 50: 5: 42–46.
3. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. и соавт. Клиническая фармакокинетика оригинального дипептидного анксиолитика ГБ-115. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017; 1: 52–55.
4. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С. и соавт. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 108: 4: 38–48.

5. Колик Л.Г. Разработка оригинального анксиолитика с антиалкогольной активностью на основе фармакологического изучения новых производных холецистокинина. Дисс. д-ра. биол. наук, Москва: НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, 2012; 340.
6. Колик Л.Г., Гарибова Т.Л., Литвинова С.А. и соавт. Отсутствие толерантности и синдрома отмены у нового L-триптофансодержащего дипептидного анксиолитика ГБ-115. Вестник РАМН. 2011; 7: 37–42.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. А.Н. Миронов (ред.), ЗАО «Гриф и К», Тула, 2013; 942.
8. Шевченко Р.В. Клинико-экспериментальная фармакокинетика нового дипептидного препарата дилепт. Автореф. Дисс. канд. мед. наук, М.: 2016; 24.
9. Davies B., Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993; 10: 7: 1093–1095.
10. Liu Z., Wang C., Liu Q. et al. Uptake, transport and regulation of JBR485 by PEPT1 *in vitro* and *in vivo*. Peptides. 2011; 32: 4: 747–754.