

## ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ТА МЕТАБОЛІЗМ $^{14}\text{C}$ -ЕТОКСОЗЕПАМУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ

Н.О.Жукова, М.Я.Головенко, В.Б.Ларіонов

Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України

Ключові слова: етоксозепам; фармакокінетика; метаболізм; внутрішньовенне введення

*Робота присвячена вивченню особливостей фармакокінетики та біотрансформації  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму в організмі мишей при його внутрішньовенному введенні. Встановлено, що після введення  $^{14}\text{C}$ -етоксозепам швидко розподіляється по внутрішніх органах і тканинах, у значній кількості реєструється у жировій тканині та долає гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). По органах реєструється високий вміст незмінної речовини, тоді як гідрофільні метаболіти більш легко екскретуються з організму. Загальний ступінь біотрансформації складає від 50 до 70%. Фармакокінетичний профіль розподілу речовини описується однокамерною моделлю із низькими показниками елімінації (для мозку  $k_{el} = 0,063 \pm 0,002 \text{ год}^{-1}$ , для печінки –  $0,036 \pm 0,001 \text{ год}^{-1}$ ) та тривалим часом утримання в організмі (MRT для крові та мозку складає  $17,9 \pm 1,4 \text{ год}$  та  $16,3 \pm 1,2 \text{ год}$  відповідно).*

Похідні 1,4-бенздіазепіну мають широкий спектр фармакологічної дії, основними компонентами якого є ті, що реалізуються за рахунок дії на центральну нервову систему – гіпнотичну, транквілізуючу, седативну, міорелаксантну тощо [1]. Втім введення до діазепінового скелету певних груп-замісників може у значній мірі змінити фармакологічну активність сполук або навіть привести до появи нових властивостей. Однією з таких сполук є етоксозепам (7-бром-5-феніл-3-етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он), що містить етоксизамісник у положенні 3 гетерокільця, для якого тестами первинного фармакологічного скринінгу було продемонстровано значний болетамуючий ефект [6]. Принциповою особливістю структури цієї сполуки є етерний зв'язок, який, на відміну від естерного, є більш стабільним у відношенні гідролізу та не руйнується під впливом ензимів. Як новий перспективний лікарський препарат ця сполука потребує детального вивчення не тільки біологічної активності, але й можливих особливостей розподілу, накопичення, метаболіз-

му та виведення з організму. Тому метою даної роботи було вивчення особливостей фармакокінетики та ступеня біотрансформації  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму в організмі мишей при його внутрішньовенному введенні.

### Матеріали та методи

Досліди проводились на білих безпородних мишах-самцях (20-24 г), яких утримували згідно з міжнародними та національними біоетичними рекомендаціями на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі з вільним доступом до води та депривацією їжі за 12 годин до початку експерименту. В експерименті було використано  $^{14}\text{C}$ -мічений етоксозепам, радіохроматографічну чистоту та питому радіоактивність якого було визначено раніше [8]. Сполуку ( $0,203 \text{ Кю/моль}$ ) вводили внутрішньовенно (у хвостову вену в емульсії Tween-80 на фізіологічному розчині) в дозі  $5 \text{ мг/кг}$  ( $14 \text{ мкмоль/кг}$ ) та через певний проміжок часу (0,25; 0,5; 1; 3; 6; 12; 24; 32 та 48 годин) тварин піддавали хлороформному наркозу і декапітації. Зразки крові збирали у попередньо гепаринізовані цент-

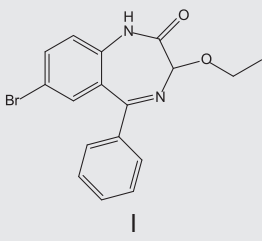
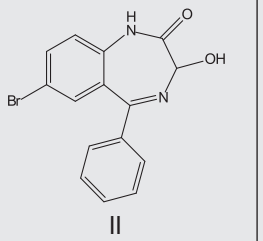
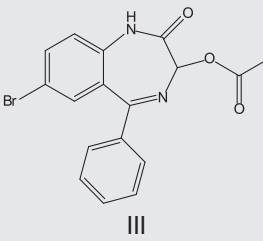
рифужні пробірки. Для визначення вмісту радіоактивного матеріалу у цільній крові її аліквоту ( $0,1 \text{ см}^3$ ) переносили до сцинтиляційного флакону, знебарвлювали  $0,1 \text{ см}^3 \text{ H}_2\text{O}_2$  (30 %) та додавали  $10 \text{ см}^3$  ксилольно-спиртового сцинтилятора. Для визначення радіоактивного матеріалу у плазмі крові її відділяли від формених елементів центрифугуванням (15 хв,  $1500 \text{ об/хв}$ ), аліквоту ( $0,2-0,4 \text{ см}^3$ ) переносили до сцинтиляційних флаконів та додавали  $10 \text{ см}^3$  ксилольно-спиртового сцинтилятора. Паралельно визначали рівень гематокриту стандартним методом центрифугування зразка крові у гепаринізованих капілярах при швидкості  $1000 \text{ об/хв}$ .

Вміст радіоактивного матеріалу в мозку та печінці визначали в їх гомогенатах (на  $0,9\% \text{ NaCl}$ , 1:4, маса : об'єм, аліквота  $0,4-0,6 \text{ см}^3$ ), а в інших внутрішніх органах і тканинах (нирках, селезінці, легенях, жировій тканині) – після попереднього гідролізу мурашиною кислотою.

Вміст індивідуальної речовини та її метаболітів у гомогенатах мозку, печінки або крові визначали методом препаративної тонкошарової радіохроматографії [2, 5]. Ліпофільні метаболіти екстрагували хлорофор-

Таблиця 1

**Фізико-хімічні показники етоксозепаму та його найближчих аналогів**

Показник	 I	 II	 III
Молекулярна маса	359,23	331,18	373,2
Ліпофільність, logP	4,01	3,3	3,58
Ліпофільність при pH=7,4, logD	4,0	3,28	3,4
Молекулярна рефракція, см <sup>3</sup> /моль	88,47	78,93	88,08
Кількість атомів, здатних до утворення водневого зв'язку	1	2	1
Площа топологічної полярної поверхні, Å <sup>2</sup>	50,69	61,69	67,76

мом (4 рази по 3-6 см<sup>3</sup>), екстракти об'єднували, наносили на хроматографічні пластини Sorbfil на відстані 5 см від краю та хроматографували спочатку у зворотному напрямку в чотирихлористому вуглеці для видалення жирів, ліпідів, пігментів та інших коекстрактивних речовин, а потім у прямому в системі хлороформ : бензол : гексан : метанол (15:25:5:1), використовуючи в якості речовин-свідків немічену вихідну сполуку (R<sub>f</sub>=0,53) та її 3-гідрокси похідне (R<sub>f</sub>=0,39). Після хроматографування пластину проявляли під УФ-світлом, розрізали на зони, поміщали у флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії та заливали ксилольно-спиртовим сцинтилятором. Вміст радіоактивних сполук у пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700.

Отримані дані були оброблені за допомогою статистичного пакету програми MS Excel. Розрахункові дані фізико-хімічних параметрів отримані за допомогою програм CS Chem Draw Pro та MedChem Designer (v. 1.0.1.15).

**Результати та їх обговорення**

Введення до молекул біологічно активних речовин нових

замісників є одним з факторів, що змінює фізико-хімічні та фізіологічні властивості сполук. Зазвичай для створення проліків використовують естерний зв'язок, оскільки він порівняно легко піддається ферментативному гідролізу із вивільненням активної речовини [3, 4]. Введення аліфатичного замісника очікувано обумовлює підвищення ліпофільності молекули та її здатності долати гістогематичні бар'єри. Для кількісної оцінки деяких факторів, що впливають на картину розподілу в організмі, було проведено аналіз розрахункових показників як дослідної речовини (I), так і її найближчих аналогів – можливого метаболіту (II) та ацетоестеру (III) (табл. 1).

Незважаючи на те, що вказані речовини є досить близькими за структурою та молекулярною масою, деякі їх фізико-хімічні показники значно різняться. Так, істотно зменшується величина ліпофільності речовин (від 4,01 у сполуки I та 3,58 у сполуки III до 3,3 у сполуки II з вільною гідроксигрупою). Хоча показники logD, що відображають ліпофільність при pH=7,4 (тобто здатність до іонізації при фізіологічних умовах), не відрізняються від аналогічних показників logP відповідних

речовин, підтверджуючи низький ступень іонізації цих сполук в умовах організму та низьку розчинність у більшості біологічних рідин. Наявність двох атомів, здатних до утворення водневого зв'язку у сполуки II, призводить до зменшення величини її ліофільності, з одного боку, та розчинності у воді – з іншого, порівняно з іншими сполуками. Разом з тим, введення алкільного замісника замість ацильного значно зменшує величину площі топологічної полярної поверхні для сполуки I, внаслідок чого слід очікувати більш легкого додання нею біологічних бар'єрів.

*Розподіл <sup>14</sup>C-етоксозепаму по органах і тканинах*

Внутрішньовенний шлях введення речовини було обрано з декількох причин. По-перше, при цьому методі введення відсутній процес всмоктування речовини з шлунково-кишкового тракту, тому можливе визначення фармакокінетичних параметрів та загального характеру розподілу по органах і тканинах. По-друге, уся доза речовини потрапляє до організму одночасно, тому такий спосіб введення є еталонним при визначенні біодоступності сполук. Після внутрішньовенного болюсного (одноразового) введення

Таблиця 2

**Вміст радіоактивного матеріалу (імп/хв/г тканини) у внутрішніх органах і тканинах мишей після внутрішньовенного введення  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)**

Час, год	Селезінка	Нирки	Серце	Легені	Жирова тканина
0,25	937±139	2746±569	5020±909	884±158	5409±863
0,5	3927±557	3771±614	2790±504	564±68	6628±338
1	2887±221	3847±461	3954±835	477±141	4338±1905
3	2132±712	3146±565	1643±822	644±95	3150±847
6	1858±74	2980±337	532±261	549±42	3026±793
12	911±272	3478±386	1071±249	2217±166	1948±34
24	1010±99	2860±351	591±148	1925±25	2240±145
32	965±199	1597±244	262±70	1287±182	890±235
48	795±89	2195±347	258±40	1287±198	1469±186

сполуки, що вивчається, присутність радіоактивного матеріалу реєструється по всіх внутрішніх органах і тканинах вже в перші години після введення та впродовж всього часу експерименту (табл. 2, рис. 1), що свідчить про швидкість перебігання процесів масопереносу. Незважаючи на високу ліофільність сполуки, слід відзначити, що вміст загальних радіоактивних продуктів у різних органах і тканинах знаходиться на майже однаковому рівні. Так, можливо було б очікувати накопичення у значній кількості речовини в жировій тканині, але високі показники вмісту загального радіоактивного матеріалу в ній реєструються лише в перші 6 годин після внутрішньовенного введення. У серці та селезінці відбувається поступове зменшення концентрації радіоактивних продуктів, що пов'язано із виведенням введеної речовини з організму (табл. 2), тоді як у легенях концентраційний профіль сполуки зазнає значних коливань. І навпаки, у нирках відмічається поступове зменшення вмісту радіоактивних продуктів, що обумовлено їх екскреторною функцією.

У крові, головному мозку та печінці концентраційний профіль  $14\text{C}$ -етоксоzepаму є подібним (рис. 1), що також дозволяє припустити інтенсивність та швидкість перебігу проце-

сів масопереносу речовини між цими органами і тканинами. Процес розподілу речовини між певними органами та тканинами залежить від її фізико-хімічних властивостей (розчинності у воді та біологічних рідинах, співвідношення цих концентрацій – ліпофільності, здатності сполуки до зворотної іонізації та ін.), тому одним з його показників є співвідношення концентрацій сполуки в крові чи плазмі (що виконує транспортну функцію) та певному органі (які можуть виступати у якості депо або є областю швидкого обміну).

Концентрація сполуки у крові обумовлена декількома чинниками. Так, внаслідок високої ліпофільності етоксоzepаму (4,01) слід очікувати низької його розчинності безпосередньо у плазмі та переважному накопиченні у формених елементах крові – мембранах еритроцитів та лейкоцитів. З іншого боку, подібно до більшості ліпофільних речовин (білірубін, ліпіди),  $14\text{C}$ -етоксоzepам здатен переноситись білками плазми крові. Відомо [10, 11], що альбуміни, крім неспецифічних місць зв'язування, також мають ділянки для селективної адсорбції ліпофільних сполук – варфаринові та діазепінові ділянки зв'язування, тому присутність  $14\text{C}$ -етоксоzepаму у плазмі крові може бути пояснена його транспортом за допомогою альбумінів плазми.

Питання щодо переважної локалізації основної фракції  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму важливе також з тієї точки зору, що накопичений у мембранах формених елементів крові препарат у меншому ступені здатен до дифузії крізь гістогематичні бар'єри, ніж той, що знаходиться у сироватці.

Як видно з табл. 3, співвідношення вмісту радіоактивного матеріалу в крові та плазмі знаходиться на майже однаковому рівні з показниками гематокриту, що свідчить про відсутність значного ступеня зв'язування  $14\text{C}$ -етоксоzepаму з мембранами формених елементів крові в дозі, що вивчалась [12], та підтверджує відносну швидкість перебігу процесу масопереносу між кров'ю та внутрішніми органами. Однак, можна очікувати, що при підвищенні дози та насиченні місць зв'язування з альбумінами певна фракція речовини буде накопичуватися в біологічних мембранах клітин.

Отримані характеристики рівноважного процесу рівня надходження радіоактивної речовини з крові до органів та навпаки, тобто показників співвідношення концентрацій між органами та плазмою крові чи цільною кров'ю практично не мають експериментальних розбіжностей (табл. 3), що підтверджує припущення про високу швидкість процесу. Щодо моз-

ку, то протягом перших годин після введення спостерігається зменшення показника розподілу радіоактивного матеріалу між ним та плазмою крові і до 10 години експозиції він сягає стаціонарних значень. Навпаки, у випадку печінки вже в перші години помітне незначне (недостовірне) коливання цього показника, а його величина знаходиться на практично однаковому рівні впродовж всього часу експерименту (табл. 3). Такі розбіжності є наслідком функціонування гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), який обмежує транспорт сполуки між мозком та плазмою крові, в той час як печінка є органом, який добре перфузується кров'ю, тому концентраційна рівновага у ньому є більш помітною. Разом з тим, зміна співвідношення загальної радіоактивності між органами та плазмою крові також можлива за рахунок збільшення кількості метаболітів вихідної речовини наприкінці експерименту, тому вивчення складу метаболітів у внутрішніх органах і тканинах є необхідним етапом дослідження.

*Склад метаболітів <sup>14</sup>C-етоксозепаму в гомогенатах органів і тканин мишей*

Для вивчення складу вільних метаболітів їх екстрагували хлороформом з гомогенатів органів чи аліквоти крові та визначали склад метаболітів методом препаративної тонкошарової радіохроматографії. В результаті попередніх експериментів з оптимізації та валідації екстракції радіоактивного матеріалу з біологічного матеріалу (на підставі математичного апарату [5, 7, 9]) було встановлено, що при використанні однакових об'ємів рідкої фази та екстрагенту (хлороформу) для екстракції ~97% речовини необхідно чотири етапи екстракції.

Для ідентифікації вихідної сполуки у препаративній радіохроматографії використовували немічений препарат етоксо-

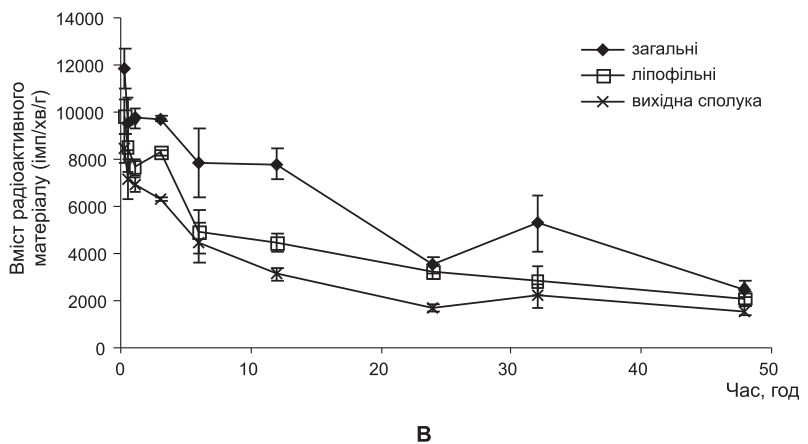
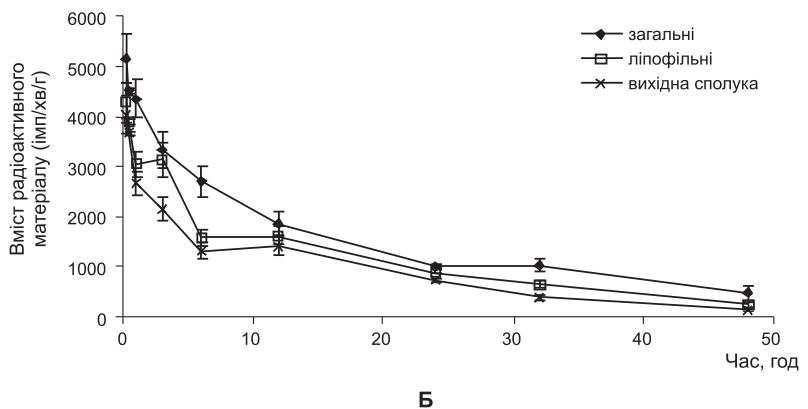
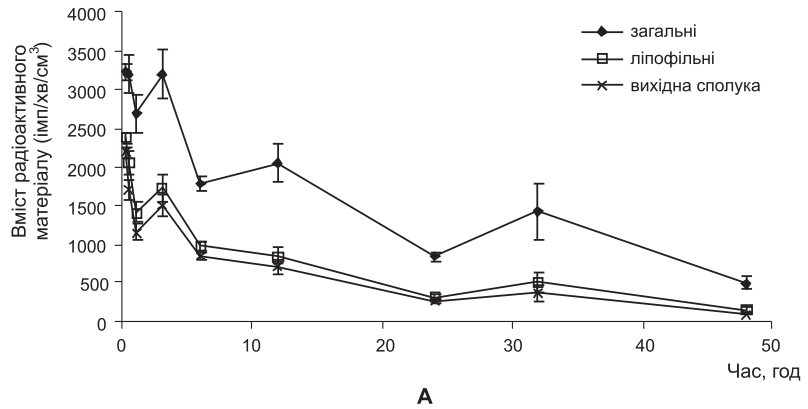


Рис. 1. Зміна вмісту загального радіоактивного матеріалу, суми ліпофільних метаболітів та вихідної сполуки у крові (А), мозку (Б) та печінці (В) мишей після внутрішньовенного введення <sup>14</sup>C-етоксозепаму (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)

зепаму. Наявність у положенні 3 гетерокільця етерної групи, що блокує притаманний похідним 1,4-бенздіазепіну шлях окиснення у цьому положенні [1, 7], дозволяє очікувати реєстрації лише гідроксильованих по ароматичним кільцям метаболітів. Однак, оскільки їх синтез пов'язаний зі значними препаративними труднощами, у якості реперної сполуки для цих мета-

болітів використовували відповідне 3-гідрокси похідне, що дозволяє, з одного боку, визначити можливу появу цього метаболіту, а з іншого – реєструвати суму гідроксильованих метаболітів, значення R<sub>f</sub> яких у хроматографічній системі, що використовується, менше.

Об'єктами дослідження було обрано кров (що виконує транспортну функцію між органами),

Таблиця 3

**Показники гематокриту та зміна співвідношення концентрацій  
радіоактивного матеріалу між органами та тканинами мишей після  
внутрішньовенного введення  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)**

Час, год	Співвідношення концентрацій					
	гематокрит	кров/плазма	мозок/плазма	мозок/кров	печінка/плазма	печінка/кров
0,25	0,52±0,03	0,74±0,06	1,18±0,14	1,60±0,16	2,70±0,29	3,67±0,29
0,5	0,62±0,04	0,78±0,19	1,10±0,25	1,42±0,11	2,32±0,59	2,98±0,42
1	0,49±0,04	0,79±0,12	1,28±0,19	1,61±0,20	2,86±0,37	3,61±0,36
3	0,66±0,05	0,74±0,08	0,77±0,09	1,04±0,16	2,24±0,07	3,04±0,31
6	0,59±0,03	0,67±0,09	1,02±0,17	1,51±0,19	2,98±0,66	4,41±0,86
12	0,48±0,04	0,55±0,12	0,50±0,10	0,91±0,15	2,09±0,40	3,79±0,56
24	0,58±0,06	0,63±0,10	0,76±0,11	1,21±0,12	2,62±0,45	4,17±0,54
32	0,50±0,03	0,89±0,32	0,65±0,18	0,74±0,21	3,29±1,11	3,71±1,28
48	0,66±0,05	0,94±0,17	0,91±0,31	0,97±0,36	4,68±0,72	5,00±1,05

головний мозок (можлива біофаза дії та орган, що відокремлений ГЕБ) та печінку (орган, що виконує біотрансформацію ксенобіотиків, та у якому ймовірний найвищий вміст можливих метаболітів).

Помітно, що вміст вільного ліпофільного радіоактивного матеріалу в цих органах (рис. 1) складає 60-85% від загального вмісту радіоактивних продуктів у гомогенатах цих органів. За даними радіохроматограм хлороформного екстракту гомогенату печінки (рис. 2) встанов-

лено, що єдиною сполукою, що статистично достовірно реєструється у хлороформних екстрактах (як печінки, так крові і головного мозку), є вихідна сполука, вміст якої коливається на рівні 75-95% від кількості вільного загального ліпофільного радіоактивного матеріалу у цих органах. Наявність лише одного піку на всіх хроматограмах (від 1 до 48 годин) підтверджує низький ступінь метаболізму сполуки в організмі мишей протягом часу експерименту та незначну кількість мінорних ме-

таболітів, що утворюються. Так, до 48 години після введення  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксоzepаму спостерігається незначне збільшення окиснених метаболітів, що залишаються на старті (рис. 2) або мають рухливість, значно нижчу за 3-гідроксипохідне. Оскільки аналогічний профіль вмісту вихідної сполуки та її метаболітів спостерігається не тільки у печінці, але й у головному мозку та крові, можна стверджувати, що впродовж часу експерименту в організмі здійснюється розподіл та масоперенос здебіль-

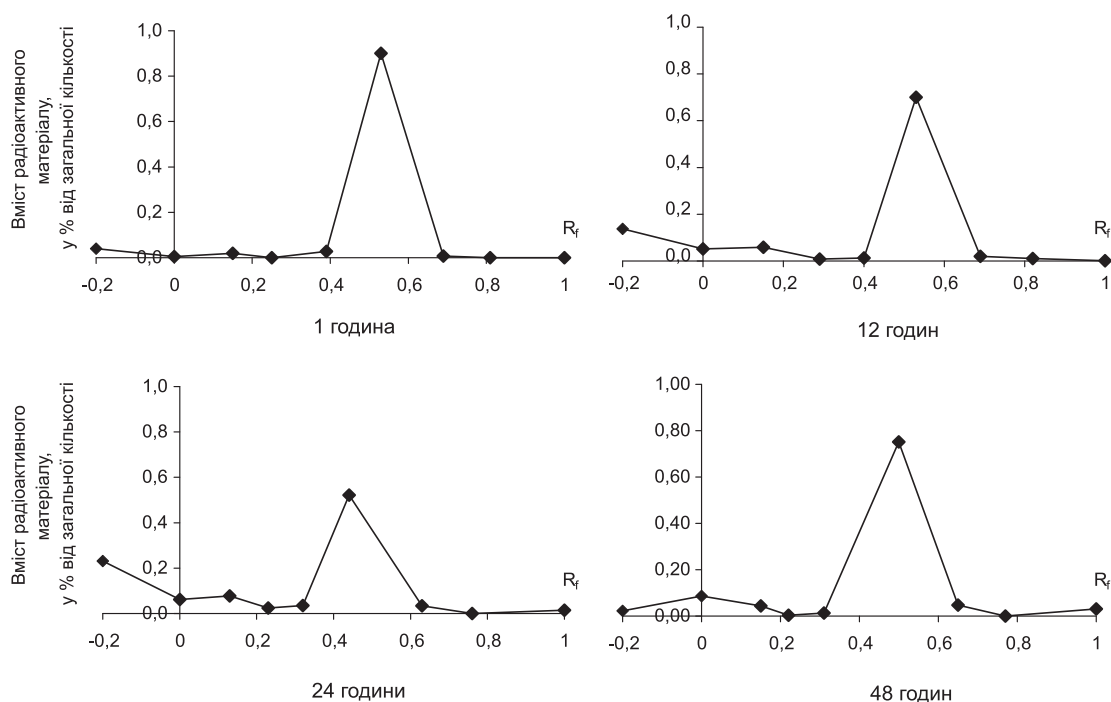


Рис. 2. Радіохроматограми хлороформних екстрактів гомогенату печінки (вихідна речовина  $R_f=0,5$ )

шого вихідної речовини, а гідрофільні метаболіти екскретуються нирками.

*Фармакокінетичні параметри 1-<sup>14</sup>C-етоксоzepаму після внутрішньовенного введення*

Одним з факторів, що впливають на характер розподілу речовини в організмі, є фізико-хімічні властивості сполуки – насамперед, здатність до зворотної іонізації, що обумовлює розчинність у рідинах організму й перетинанні біологічних мембран, та показник ліпофільності, що відображає ступінь накопичення у ліпідних утвореннях – жировій тканині, мембранах тощо. Виходячи з розрахункових даних logD та logP для етоксоzepаму, слід зробити висновок, що при pH=7,4 (фізіологічні межі) сполука не іонізується та мало розчиняється у воді. Також високе значення ліпофільності (logP = 4,01) передбачає, що речовина у значному ступені накопичуватиметься у ліпідних тканинах та матиме двофазний характер розподілу. Однак фармакокінетичний профіль як загальної радіоактивності (рис. 1), так і вмісту індивідуальної речовини в крові, мозку та печінці (табл. 4) має однофазний характер у цих органах, а коефіцієнт кореляції ста-

Таблиця 4

**Вміст вихідної сполуки в крові (нмоль/см<sup>3</sup>), мозку та печінці (нмоль/г) мишей після внутрішньовенного введення 1-<sup>14</sup>C-етоксоzepаму (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)**

Час, год	Кров	Мозок	Печінка
0,25	4,86±0,18	8,9±0,3	18,7±0,7
0,5	3,80±0,14	8,1±0,3	15,9±0,6
1	2,54±0,10	5,9±0,2	15,3±0,6
3	3,34±0,13	4,8±0,2	13,9±0,5
6	1,86±0,07	3,0±0,1	9,8±0,4
12	1,58±0,06	3,1±0,1	6,9±0,3
24	0,59±0,02	1,64±0,06	3,7±0,1
32	0,82±0,03	0,88±0,03	4,8±0,2
48	0,23±0,01	0,34±0,01	3,4±0,1

новить 0,92-0,97 та описується однокамерною фармакокінетичною моделлю (табл. 5).

Зменшення вмісту в органах вільної речовини (табл. 5) спостерігається майже паралельно, однак показник початкової концентрації (C<sub>0</sub>) свідчить про те, що розподіл етоксоzepаму між цими органами не є рівномірним. Так, найбільший вміст вихідної сполуки відмічається у печінці (14,26±0,5 нмоль/г). У крові та головному мозку розрахункова початкова концентрація <sup>14</sup>C-етоксоzepаму є значно нижчою, однак має більш високе значення для головного мозку (6,68±0,25 нмоль/см<sup>3</sup>), ніж для крові (3,43±0,13 нмоль/см<sup>3</sup>), що

є наслідком більшої ліпофільності (низької розчинності у крові) та значного накопичення сполуки у ліпідних утвореннях мозку.

Для етоксоzepаму характерним є повільний процес виведення з організму після внутрішньовенного введення: так, константа елімінації складає 0,036±0,001 ч<sup>-1</sup> для печінки та 0,063±0,002 год<sup>-1</sup> для мозку і 0,06±0,002 год<sup>-1</sup> для крові. Близькі значення константи елімінації для мозку та крові вказують на те, що масоперенос речовини між ними перебігає досить швидко. На це вказують близькі значення часу напівелімінації (12,2±0,46 год та 11,04±0,42 год

Таблиця 5

**Фармакокінетичні параметри 1-<sup>14</sup>C-етоксоzepаму після його внутрішньовенного введення (14 мкмоль/кг, 5 мг/кг)**

Фармакокінетичний параметр	Кров	Мозок	Печінка
Початкова концентрація, C <sub>0</sub> , нмоль/см <sup>3</sup>	3,43±0,13	6,68±0,25	14,26±0,5
Константа елімінації, k <sub>el</sub> , год <sup>-1</sup>	0,06±0,002	0,063±0,002	0,036±0,001
Сталий об'єм розподілу, V <sub>dss</sub> , см <sup>3</sup> /кг	4068±199	2092±103	979±48
Загальний кліренс, Cl <sub>заг.</sub> , см <sup>3</sup> /кг·год	231±14	131±8	34,9±2,2
Час напівелімінації, t <sub>1/2</sub> , год	12,2±0,5	11,04±0,42	19,4±0,7
Загальна площа під фармакокінетичною кривою, AUC <sub>0-∞</sub> , нмоль/см <sup>3</sup> ·год	58,84±3,15	102±5	392±21
Загальна площа під першим моментом фармакокінетичної кривої AUMC <sub>0-∞</sub> , нмоль/см <sup>3</sup> ·год <sup>2</sup>	1053±56	1667±89	12494±670
Співвідношення площ під фармакокінетичними кривими вмісту індивідуальної сполуки та загальних радіоактивних продуктів, f <sub>біотрансф.</sub>	0,32±0,07	0,39±0,18	0,5±0,14
MRT, год	17,9±1,4	16,3±1,2	31,9±2,4

для крові та мозку відповідно). Повільність виведення речовини також демонструється значенням загального питомого кліренсу печінки ( $34,9 \pm 2,2 \text{ см}^3/\text{кг}\cdot\text{год}$ ), який значно нижче за аналогічні показники крові та мозку ( $231 \pm 14$  та  $131 \pm 8 \text{ см}^3/\text{кг}\cdot\text{год}$  відповідно), а також середнім часом утримання речовини (MRT) у певному органі – для печінки цей показник складає  $31,9 \pm 2,4$  год, тоді як для мозку та крові він майже у два рази нижчий (табл. 5).

Важливим показником ступеня біотрансформації речовини є співвідношення площ під фармакокінетичними кривими вмісту в органі чи тканині вихідної сполуки та загальних радіоактивних продуктів (імп/хв), що є інтегральною характеристикою метаболізму етоксозепаму при даному шляху введення ( $f_{\text{біотрансф}}$ ). Як видно з наведених даних (табл. 5), після внутрішньовенного введення  $^{14}\text{C}$ -ет-

оксозепам піддається біотрансформації, при цьому у печінці фракція незмінної речовини складає  $0,5 \pm 0,14$ , мозку та крові ці показники є близькі ( $0,39 \pm 0,18$  та  $0,32 \pm 0,07$  відповідно), що ще раз підтверджує високу швидкість обміну сполуки між зазначеними тканинами.

У цілому розподіл  $^{14}\text{C}$ -етоксозепаму після внутрішньовенного введення описується однокамерною фармакокінетичною моделлю, елімінація речовини перебігає повільно, а близькі значення фармакокінетичних параметрів мозку та крові обумовлені швидкістю процесів масопереносу.

#### ВИСНОВКИ

$1\text{-}^{14}\text{C}$ -етоксозепам після внутрішньовенного введення швидко розподіляється між органами та тканинами і досить повільно виводиться з організму мишей, що пов'язано з його високим значенням ліпофільності. Вже в перші години після

введення  $^{14}\text{C}$ -продукти реєструються у всіх органах і тканинах, значна концентрація відмічається у жировій тканині. Сполука добре долає ГЕБ та впродовж часу експерименту в крові, мозку та печінці реєструється високий відсотковий вміст незмінної речовини, тоді як метаболіти, що утворюються, більш швидко екскретуються з організму. Фармакокінетичний профіль розподілу описується однокамерною фармакокінетичною моделлю із низькими показниками елімінації вихідної речовини (константа елімінації, кліренс) та тривалою циркуляцією в організмі (високе значення середнього часу утримання). У середньому ступінь біотрансформації етоксозепаму після його одноразового внутрішньовенного введення складає 50-70% за даними вмісту вихідної сполуки та загальних радіоактивних продуктів у різних органах і тканинах.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Богатський А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. Транквилизаторы (1,4-бенздиазепины и родственные структуры). – К.: Наук. думка, 1980. – 276 с.
2. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г. // Хим.-фарм. журн. – 1978. – Т. 12, №1. – С. 3-14.
3. Головенко Н.Я., Кравченко И.А. Биохимическая фармакология пролекарств. – Одесса: Экология, 2007. – 360 с.
4. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
5. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я., Жук О.В. // Хим.-фарм. журн. – 1983. – Т. 17, №3. – С. 361-366.
6. Кравченко И.А., Радаева И.Н., Жукова Н.А. // Укр. науч.-мед. мол. журн. – 2011. – №4. – С. 60.
7. Овчаренко Н.В. // Одес. мед. журн. – 2005. – №6 (92). – С. 16-19.
8. Павловський В.І., Семенішина К.О., Ларіонов В.Б., Жукова Н.О. // Фармац. журн. – 2012. – №2. – С. 43-49.
9. Чеховський В.П., Васи́лін Г.Б. // Вісник фармації. – 1997. – №2 (16). – С. 107-111.
10. Müller W., Wollert U. // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. – 1973. – Vol. 278, №3. – P. 301-312.
11. Müller W., Wollert U. // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. – 1973. – Vol. 280, №3. – P. 229-237.
12. Vogel H.G., Hock F.J., Maas J., Mayer D. Drug discovery and evaluation. Safety and pharmacokinetic Assays. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 2006. – 889 p.