

6. Зиннатуллин М. Р. Сахарный диабет и язвенная болезнь / М. Р. Зиннатуллин, Я. С. Циммерман, В. В. Трусов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 17-24.

7. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — Т. 2. — Минск : Беларусь, 2000. — 463 с.

8. Колесникова Е. В. Диабетическая гастропатия: современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение / Е. В. Колесникова // Здоров'я України. — 2007. — № 7/1. — С. 62-63.

9. Медик В. А. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения / В. А. Медик, М. С. Токмачев. — М. : Медицина, 2006. — 582 с.

10. Меерсон Ф. З. Развитие адаптации к стрессу в результате курса транскраниальной электростимуляции / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова, Б. А. Кузнецова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1994. — Т. 119, № 1. — С. 16-18.

11. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Ланималогия. — 1993. — № 1. — С. 29-30.

12. Патент на корисну модель 37739 Україна, МПК(2006) А61В 10/00. Спосіб моделювання пептичної виразки шлунка у поєднанні з цукровим діабетом / Скрипник І. М., Непорада К. С., Гопко О. Ф., Вахненко А. В., Давиденко С. В., Давиденко О. В.; заявник та патентовласник автори. — № u2008 07638; заявл. 04.06.08; опубл. 10.12.08, Бюл. № 23.

13. Пшенникова М. Г. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессорным повреждениям и адаптационной защиты / М. Г. Пшенникова, Н. А. Бондаренко, М. В. Шимкович // Бюллетень экспериментальной биологии и

медицины. — 2001. — Т. 132, № 11. — С. 510-513.

14. Скрипник І. М. Клініко-експериментальне обґрунтування патогенетичних механізмів пептичної виразки / І. М. Скрипник // Галицький лікарський вісник. — 2002. — Т. 9, ч. 2. — С. 72-74.

15. Скрипник І. М. Роль дезадаптації в розвитку пептичної виразки: від експерименту до клініки / І. М. Скрипник, К. С. Непорада, О. Ф. Гопко // Гастроентерологія. — 2009. — Вип. 43. — С. 40-46.

16. Уголев А. М. Исследования пищеварительного аппарата у человека / А. М. Уголев, Н. Н. Иезуитова, У. Г. Масевич. — Л. : Наука, 1969. — 216 с.

17. King H. Global burden of diabetes, 1995–2025. Prevalence, numerical estimates and projection / H. King, R. E. Aubert, W. H. Herman // Diabetes Care. — 1998. — N 21. — P. 1414-1431.

УДК 577.151.121:092.9

М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, Н. В. Шнейдер  
**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ  
ТА КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ  
БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ  
ДИФЕНІЛ У СВОЇЙ МОЛЕКУЛІ**

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

Дифеніл за хімічною будовою є здвоєним фенольним радикалом, малорозчинним у воді. Він належить до речовин, які мають середню токсичність, і розпадається біологічним шляхом до малотоксичних метаболітів.

Сполука набула широкого розповсюдження у фармацевтичній хімії як синтон для синтезу таких лікарських засобів, як лозартан, вальсартан (блокатори рецепторів ангіотензину II НТ1-рецепторів) і флурбінофен (нестероїдний протизапальний препарат). Можна припустити, що дифеніл як основоположний фрагмент молекул зазначених препаратів буде відігравати ви-

рішальну роль у виявленні їх біофармацевтичних і фізико-хімічних властивостей.

**Мета** даної роботи полягає у зіставленні біофармацевтичних і фізико-хімічних параметрів дифенілу з аналогічними показниками молекул лозартану, вальсартану та флурбінофену методами комп'ютерного моделювання з подальшим експериментальним доведенням зазначених закономірностей.

**Матеріали та методи дослідження**

У роботі було використано 4-<sup>3</sup>H-дифеніл з питомою радіоактивністю 252,6 Кі/моль. Дослідження були проведені на

нелінійних мишах-самцях масою 20–25 г, яких утримували на повноцінній лабораторній дієті при природному світловому циклі. Для вивчення процесу транзиту дифенілу вздовж шлунково-кишкового тракту (ШКТ) тваринам одноразово перорально вводили 4-<sup>3</sup>H-дифеніл дозою 100 мг/кг (0,65 мМоль/кг у твінової емульсії).

Через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6 та 8 год тварин піддавали хлороформному наркозу, декапітували, відбирали відділи кишечника та плазму крові. Визначення вмісту радіоактивного матеріалу в плазмі крові (4 тис. об./хв, 15 хв) проводили, відбираючи аліквоту (0,2 см<sup>3</sup>) плазми крові



у сцинтиляційні флакони та додаючи 0,5–1 см<sup>3</sup> Тритону Х–100 і 10 см<sup>3</sup> толуольно-спиртового сцинтилятора. Вміст радіоактивного матеріалу у відділах ШКТ (шлунок, тонка, товста і пряма кишки) проводили після попереднього розчинення в 1 см<sup>3</sup> мурашиної кислоти на водяній бані (об'єм відібраної аликвоти 0,2 см<sup>3</sup>). Кількість радіоактивного матеріалу в пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Дані оброблено за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

Дослідження біофармацевтичних і фізико-хімічних особливостей дифенілу, порівняно з лозартаном, вальсартаном і флурбінофеном, проводили методом моделювання процесів з використанням офіційної версії програми ADMET Predictor™. Зазначимо, що всі препарати мають у своїй молекулі фрагмент дифенілу (який обведено пунктиром, рис. 1).

Дана модель прогнозу включає такі фізико-хімічні та фармацевтичні модулі:

1. Коефіцієнт розподілу октанол/вода,  $\log P$ .

Є дві моделі  $\log P$  в ADMET Predictor™:  $S + \log P$  і  $M \cdot \log P$ .  $S + \log P$  модель базується на штучних нейронних мережах (ANNE), побудованих за моделями ADMET Modeler™. Майже з 13 000 прикладів сполук обрано "StarList" іонно-коректних експериментальних значень  $\log P$  [1].  $M \log P$  модель ґрунтується на опублікованих роботах Moriguchi і співавторів [2], раніше вона була єдиною, що прогнозувала  $\log P$  в ранніх версіях ADMET, її зберігають для порівняння.

2. Коефіцієнт розподілу октанол/вода,  $\log D$  (тобто оцінка коефіцієнта розподілу октанол/вода при певному рН).

Коефіцієнт розподілу октанол/вода визначається зіставленням аналітичних концентрацій в октанолі та водній фазі відповідно [3], тому що включає всі протонвані стани да-

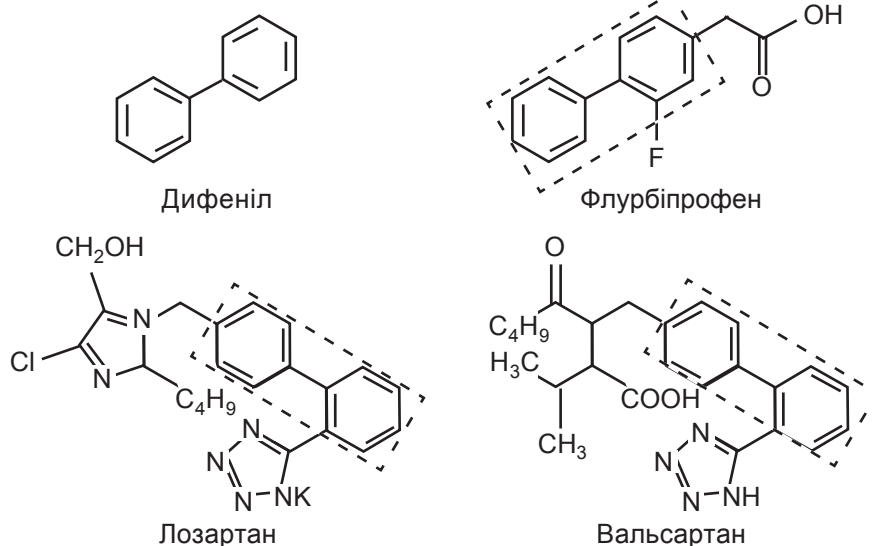


Рис. 1. Структурні формули дифенілу та препаратів, що містять дифеніл

ної сполуки і не залежить від рН. Отже, модель  $\log D$  набагато складніша, ніж  $\log P$ . Повний рН профіль може бути отриманий від рН-залежного розподілу протонованих станів у двох розчинниках.

Дана  $S + \log D$  модель є унікальною, тому що всі дифузійні фактори, які залежать від структури, розраховуються за допомогою штучної нейронної мережі (ANNE) з використанням молекулярних дескрипторів. Наша рKa модель прогнозує необхідні рKa для розрахунку іонізованих фракцій і  $S + \log P$ , забезпечуючи значення  $\log P$ . Таким чином, структурно-залежна  $S + \log D$  модель значно перевершує попередні версії з постійними дифузійними факторами.

3. рKa — точна термодинамічна багатоосновна модель для декількох станів іонізації, що базується на атомних дескрипторах і нейронних мережах.

4. Розчинність у воді передбачає три моделі для кожної властивості: одна модель штучної нейронної мережі та дві моделі Meylan-Howard, що відрізняються показниками точок плавлення [4].

5. Ефективна проникність —  $P_{\text{eff}}$  тонкої кишки у людей [5].

6. Проникність MDCK —  $P_{\text{app}}$  *in vitro*, що ґрунтується на ве-

ликій базі даних вимірювання проникності, опублікованій Boehringer і Affymax [6].

7. Коефіцієнт дифузії.

ADMET Predictor™ використовує підхід Hayduk-Laudie [7] для оцінки коефіцієнтів дифузії розведених у воді неелектролітів:

$$D = 13,26h - 1,4V - 0,589,$$

де  $H$  — в'язкість води (сР) при 37 °C;  $V$  — молярний об'єм розчинення при нормальній температурі кипіння (см<sup>3</sup>/(г·моль));  $D$  — бінарний коефіцієнт дифузії при нескінченному розведенні (см<sup>2</sup>/с·10<sup>5</sup>).

8. Зв'язування з плазмою крові людини.

ADMET Predictor™ прогнозує процентний вміст лікарських засобів, які знаходяться у вільному стані в плазмі крові людини, це 2D модель —  $S + PrUnbnd$ . Ця модель є штучною нейронною мережею, що пройшла навчання за отриманими з літератури експериментальними даними для 331 препарату. Була перевірена на наборі, що складався з 55 ліків, які не застосовувалися в процесі навчання.

9. Об'єм розподілу у людей.

Прогноз фармакокінетичного об'єму розподілу з логарифмічними  $S + Vd$  моделями, які беруть участь у 2D і 3D версіях. Ці моделі штучної нейрон-

ної мережі, які пройшли навчання, використовуючи експериментальні дані про 740 добре вивчених препаратів, отримані з літератури. Модель була протестована на 111 препаратах, які не застосовувалися в процесі навчання.

Прогнозування кількості препарату, що знаходять у відповідний час у деяких зонах ШКТ людини, здійснювали за допомогою ліцензованої комп'ютерної програми GastroPlus™ [8]. При цьому було зроблено припущення, що відповідна доза препаратів (таблетки) розчиняється у 250 мл (під час прийому). Необхідні показники (усереднені), що використовувалися для розрахунків, наведено в табл. 1.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження біофармацевтичних і фізико-хімічних властивостей дифенілу, лозартану, вальсартану та флурбіпрофену з використанням комп'ютерної програми ADMET Predictor™ наведено в табл. 2.

Усі зазначені сполуки мають досить схожі показники. На нашу думку, можна поділити препарати на дві групи за фізико-хімічними характеристиками:

- 1) дифеніл і флурбіпрофен;
- 2) лозартан і вальсартан.

Останні мають більш об'ємні замісники, ніж флурбіпрофен, тому показники проникнення через кишечник ( $P_{\text{eff}}$ ,  $P_{\text{app}}$  Caco-2) значно нижчі. Процент зв'язування з плазмою крові є приблизно однаковим у всіх представників, однак об'єм розподілу значно вищий у дифенілу (1,52 л/кг), що також пов'язано з можливістю утворювати більш міцні зв'язки з білками крові, ніж дифеніл.

Визначення особливостей транзиту препаратів уздовж ШКТ в організмі людей було здійснено методом комп'ютерного моделювання за допомогою програми GastroPlus™; створеної на базі моделі ACAT [9].

Транзит між камерами описується константою швидкості, яка є усередненим показником для кожної камери та має певний середній час транзиту,  $pH$ , і об'ємом для розчинення. Модель містить одну (часова мо-

дель транзиту у людей) або дві (фізіологічна модель у людей) камери товстої кишки, де наявні великі об'єми рідини для розчинення ліків і довготривалість транзиту, що необхідно для всмоктування. Оскільки фізіо-

Таблиця 1

### Фізіологічні параметри шлунково-кишкового тракту людини (натще)

Відділ ШКТ	pH	Термін транзиту, год	Об'єм, см	Довжина, см	Радіус, см	Ефективний фактор поверхні
Шлунок	1,3	0,25	46,56	28,29	9,67	1,0
Дванадцятипала кишка	6,0	0,26	41,56	14,13	1,53	4,23
Порожня кишка*						
1	6,2	0,93	154,2	58,4	1,45	3,95
2	6,4	0,74	122,3	58,4	1,29	3,49
Клубова кишка*						
1	6,6	0,58	94,3	58,4	1,13	3,02
2	6,9	0,42	70,5	58,4	0,48	2,6
3	7,4	0,29	49,8	58,4	0,82	2,1
Сліпа кишка	6,4	4,19	47,49	13,2	3,39	1,79
Товста кишка	6,8	12,57	50,3	27,6	2,41	2,48

Примітка. \* — порожня та клубова кишки розділені на відповідні сегменти (1–3).

Таблиця 2

### Біофармацевтичні та фізико-хімічні властивості дифенілу та лікарських засобів, які містять аналогічний фрагмент

Сполука	Дифеніл	Лозартан	Вальсартан	Флурбіпрофен
log P	4,01	6,1	5,8	3,8
log D	4,01	2,11	0,75	0,87
pKa	1,2-3,0	6,06	3,73; 6,61	4,29
М. м.	154,21	422,9	435,5	244,3
Розчинність (експер.), мг/мл		0,82	—	8,0
$P_{\text{eff}}$ (порожня кишка), $\cdot 10^{-4}$ см/с	12	0,92	0,42	12
$P_{\text{eff}}$ (кишечник людини)	12	3	1,54	9,01
$P_{\text{app}}$ Caco-2, $\cdot 10^{-6}$ см/с	605	62,58	25,39	140,5
Зв'язування з плазмою крові, %	91,7	99,5	97,1	98,7
$V_d$ , л/кг	1,52	0,42	0,2	0,2
$t_{1/2}$ , год	—	2,0	6,0	4,7–5,7
$C_{\text{max}}$ , мг	—	1,67	1,83	3,49
$T_{\text{max}}$ , год	—	18,2	24,0	8,4
$F_{\text{прогноз}}$ , %	—	99,7	96,6	99,7
$F_{\text{експерт}}$ , %	—	33	—	96

Примітка. Прочерк (—) означає, що на даний момент відсутні дані щодо цього показника.



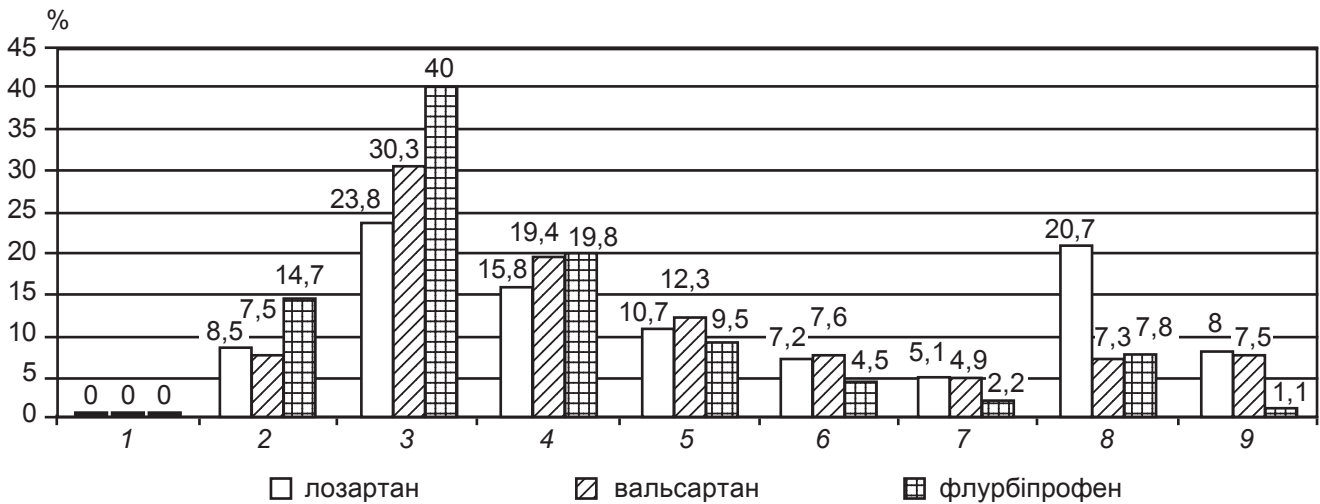


Рис. 2. Вміст препаратів у окремих відділах кишечника людини у відсотках: 1 — шлунок; 2 — дванадцятипала кишка; 3, 4 — відповідні відсіки порожньої кишки; 5–7 — відповідні відсіки клубової кишки; 8 — сліпа кишка; 9 — товста кишка

логія (рН, об'єм рідини тощо) змінюється від проксимальної до дистальної частини товстої кишки, використання тільки однієї або двох камер товстої кишки обмежує моделювання всмоктування з неї. Ця модель забезпечує можливість прогнозування всмоктування з керованим вивільненням препарату чи погано розчинних, наданих у високій дозі.

Фізіологічна відповідність набору штучних відсіків ШКТ вимагає наших знань про час транзиту через кишечник. Модель передбачає наявність таких камер: шлунок, дванадцятипала кишка, два відсіки порожньої кишки, три клубової та по одному сліпої та товстої. Наводяться також дані про загальний вміст препарату в усіх зазначених зонах ШКТ. У разі відсутності всмоктування або метаболізму (припущення) розподіл препаратів у ШКТ при встановленому часі транзиту може подаватися як відсоток дози, що потрапляє в товстий кишечник, залежно від часу (рис. 2).

Модель виключає наявність речовини у шлунку, припускаючи швидку її евакуацію. Розрахунки показали, що більший вміст сполуки наявний у тонкій кишці (дванадцятипала та порожня). На проксимальний відділ клубової кишки також припадає частина препарату.

Отримані результати свідчать про швидкий транзит даних препаратів уздовж ШКТ, тому постає питання механізму їх всмоктування, з цією метою нами було використано як маркер 4-<sup>3</sup>H-дифеніл (основний фрагмент кожного ЛЗ), транспорт і всмоктування якого нами досліджено на експериментальних тваринах.

Як видно з отриманих даних (рис. 3), найбільша концентрація була зареєстрована в шлунку тварин, де протягом досліду відбувалася елімінація та транспорт у відповідні відділи кишечника. Відмітимо, що 4-<sup>3</sup>H-

дифеніл майже повністю всмоктується з верхніх відділів ШКТ, тимчасом як у товстій і прямій кишках вміст радіоактивної речовини є досить низьким і практично незмінним. Така картина розподілу дифенілу по відділах ШКТ є відображенням процесу його всмоктування у тонкому кишечнику як ліпофільної речовини, що надходить до лімфатичної системи.

Евакуація дифенілу зі шлунку є двофазним процесом (рис. 4). Перша фаза триває приблизно до 1 год і має експоненційну залежність (з показником експоненти 1,08, що вка-

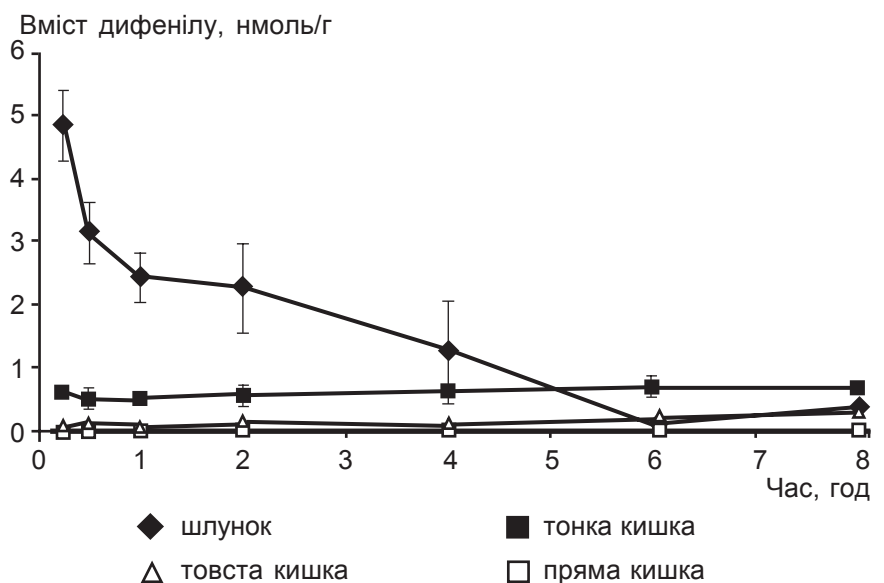


Рис. 3. Вміст 4-<sup>3</sup>H-дифенілу у відділах шлунково-кишкового тракту при його інтрагастральному введенні в дозі 100 мг/кг

Вміст дифенілу  
від введеної дози, %

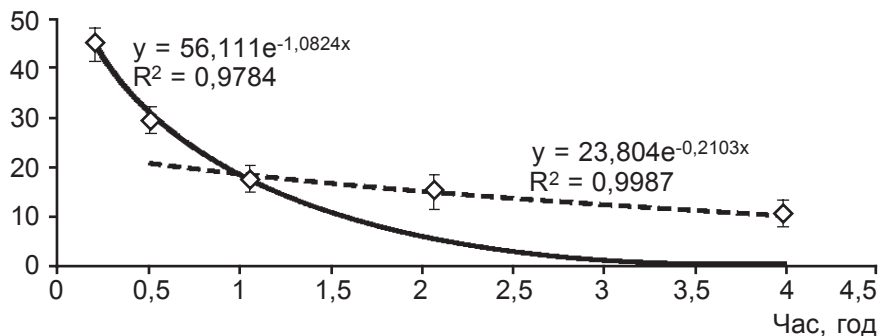


Рис. 4. Евакуація 4-<sup>3</sup>H-дифенілу зі шлунка

зує на достатньо швидкий транзит до тонкої кишки), тимчасом як друга фаза, в якій практично закінчується виведення дифенілу зі шлунка, є повільнішою (з показником експоненти 0,21). Зниження концентрації у шлунку призводить до її збільшення у тонкій кишці (див. рис. 3): від 1 год до закінчення часу досліду. Незначне підвищення вмісту радіоактивної речовини у цьому відділі ШКТ можливо, відбувається за рахунок насичення процесів пасивної дифузії дифенілу через слизову оболонку кишки. Разом із цим, транзит 4-<sup>3</sup>H-дифенілу до тонкої кишки не призводить до нагромадження радіоактивного матеріалу, тому що спостерігається повне та швидке всмоктування дифенілу в цьому відділі ШКТ, що є природним

для ліпофільних сполук. Рівномірність концентрацій у товстій і прямій кишках свідчить про постійну швидкість надходження метаболітів дифенілу та їх виведення з цих відділів кишечника. Отже, тонку кишку можна зарахувати до альтернативного «вікна всмоктування» [10].

Отже, лозартан, вальсартан і флурбінофен з достатньою швидкістю евакуюють зі шлунка до альтернативного «вікна всмоктування» — тонкої кишки і шляхом пасивної дифузії всмоктуються через слизову оболонку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constraints* / C. Hansch, A. Leo, D. Hockman [et al.] // ACS Publications. — Washington : DC, 1995. — 231 p.
2. *Simple method of calculating Octanol/Water Partition Coefficient*

/ I. Moriguchi, S. Hirono, Q. Liu [et al.] // Chem Pharm Bull. — 1992. — Vol. 40. — P. 127-130.

3. *Lipophilicity Profiles of Ampholytes* / A. Pagliara, P.-A. Carrupt, G. Caron [et al.] // Chem Rev. — 1997. — Vol. 97. — P. 3385-3340.

4. *Meylan W. M. Improved method for estimating water solubility from Octanol/Water partition coefficient* / W. M. Meylan, P. H. Howard, R. S. Boethling // Env. Tox. and Chem. — 1996. — Vol. 15. — P. 100-106.

5. *Lennernas H. Human Intestinal Permeability* / H. Lennernas // J. Pharm. Sci. — 1998. — Vol. 87. — P. 403-410.

6. *MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) Cells: A Tool for Membrane Permeability Screening* / J. D. Irvine, L. Takahashi, K. Lockhart [et al.] // J. Pharm. Sci. — 1999. — Vol. 88. — P. 28-33.

7. *Hayduk W. Prediction of Diffusion Coefficients for Nonelectrolytes in Dilute Aqueous Solutions* / W. Hayduk, H. Laudie // American Institute of Chemical Engineers J. — 1994. — Vol. 20. — P. 611.

8. *Gastro Plus. Product of Simulations Plus, Inc.* [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.simulationsplus.com>

9. *Головенко М. Я. Фізіологічні моделі біодоступності лікарських засобів, що ґрунтуються на механізмах їх всмоктування* / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк // Журнал Академії медичних наук. — 2009. — № 1. — С. 32-49.

10. *Головенко М. Я. Концепція «вікно всмоктування» в загальній фармацевтичній стратегії* / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк // Вісник фармакології та фармації. — 2008. — № 3. — С. 43-49.

УДК 547.745

Ю. І. Губський<sup>1</sup>, О. В. Вельчинська<sup>1</sup>, А. Б. Драпайло<sup>2</sup>, В. В. Вільчинська<sup>1</sup>

## ХІМІЯ N-ЗАМІЩЕНИХ МАЛЕЇНІМІДІВ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЇХ НОВИХ ПОХІДНИХ

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,

<sup>2</sup>Інститут органічної хімії НАН України, Київ

У науковому світі інтенсивно досліджуються біологічно активні сполуки, що містять фрагмент молекули насиченого або ненасиченого циклічного іміду

і можуть стати основою нових лікарських засобів (рис. 1).

Дані вітчизняних і зарубіжних науковців свідчать про залежність і спрямованість фізіо-

логічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1; 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анксиолітичним типом дії (рис. 2,

