

Всмоктування та розподіл ^{14}C -пропоксазепаму після його інтрагастрального введення мишам

М.Я. Головенко, В.Б.Ларіонов, І.П. Валіводзь

Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України, Одеса; e-mail: lvb_78@ukr.net

Мета роботи – оцінка фармакокінетичних параметрів всмоктування (шлунково-кишковий тракт – кров – органи/тканини) ^{14}C -пропоксазепаму після інтрагастрального введення мишам з урахуванням транзити вздовж шлунково-кишкового тракту та надходження до системного кровообігу. Розрахунковими методами визначено ліпофільність ($\log P$ $4,31 \pm 0,64$) та константи іонізації сполуки (pK_{a1} та pK_{a2} $10,65 \pm 0,7$ та $1,2 \pm 0,5$ відповідно), що підтверджує її існування у неіонізованому стані при фізіологічних умовах. Евакуація ^{14}C -пропоксазепаму зі шлунка (інтрагастральне введення, 10 мг/кг) є двофазним процесом (перша фаза з $k_{el} = 0,68 \text{ год}^{-1}$, друга з $k_{el} = 0,0094 \text{ год}^{-1}$). Загальна кількість дози, що всмокталася протягом часу експерименту становила близько 80 %, а константа абсорбції $0,371 \pm 0,098 \text{ год}^{-1}$. Близькі значення об'ємів розподілу (743 ± 195 та $1090 \pm 421 \text{ г/кг}$ для крові та мозку відповідно) дають змогу припустити інтенсивність процесів масообміну.

Ключові слова: ^{14}C -пропоксазепам; інтрагастральне введення; абсорбція; розподіл; масообмін.

ВСТУП

Одним з основних показників, що характеризує ефективність лікарських засобів для перорального застосування, є біодоступність, тобто ступінь, з котрим незмінна речовина абсорбуються з шлунково-кишкового тракту (ШКТ), та швидкість, з якою цей процес відбувається. В цілому, всмоктування є фізіологічним процесом перенесення лікарського засобу крізь біологічні мембрани чи міжклітинний простір, які є бар'єрами між ШКТ і кров'ю.

На ранніх етапах конструювання, скринінгу, відбору та впровадження інноваційних лікарських засобів слід прогнозувати, а краще експериментально визначити біодоступність майбутнього кандидата у препарати [1]. Для оцінки біодоступності на підставі експериментальних даних з визначення концентрації у біологічних рідинах використовують різні фармакокінетичні моделі – як класичні камерні, так й відносно нові, перфузійні (що враховують

кровообіг в органі, показники метаболізму, інші фізіологічні параметри [2, 3]). Також приділяється увага впливу різних фізіологічних факторів на функціональний стан шлунково-кишкової системи [4, 5].

Серед нових похідних 1,4-бенздіазепіну, що були синтезовані у Фізико-хімічному інституті ім. О.В.Богатського НАН України слід відмітити 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропилокси-1,4-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (надалі ^{14}C -пропоксазепам), для якого у дослідях *in vivo* на щурах продемонстрована значна анальгетична протизапальна дія [6]. Як потенційний лікарський препарат, ця сполука потребує ретельного доклінічного вивчення, зокрема, її біодоступності.

Мета цього дослідження – оцінка фармакокінетичних параметрів всмоктування (ШКТ – кров – органи/тканини) ^{14}C -пропоксазепаму після інтрагастрального введення мишам з урахуванням транзити вздовж ШКТ та надходження до системного кровообігу.

МЕТОДИКА

Кількісне визначення похідних 1,4-бенздіазепінів у біологічних об'єктах експериментальних тварин [3] є найбільш зручним та оптимальним при використанні мічених радіоактивними ізотопами. Для цього було синтезовано ^{14}C -пропоксазепам, який містить ізотопну мітку у положенні «2» гетерокільця, з питомою активністю 2,68 мкКи/моль (0,16 кБк/моль), що є задовільним для проведення первинних фармакокінетичних досліджень. Фізико-хімічні характеристики сполуки (^1H -ЯМР- та мас-спектри) відповідають аналогічним показникам неміченого зразка. Фізико-хімічні параметри сполуки (константа іонізації, pK_a , ліпофільність, $\log P$, ліпофільність при певному рівні pH , $\log D$, кількість донорів та акцепторів протонів, розчинність (грам на 1 л) були розраховані за допомогою комп'ютерної програми ACD/pK_a DB.

У попередніх експериментах було отримано валідаційні характеристики методу визначення вмісту радіоактивного матеріалу у органах експериментальних тварин методом «внесено–знайдено». Для валідації методу визначення вмісту радіоактивних сполук у органах та тканинах тварину модельних експериментах обґрунтовано кількість послідовних екстракцій та співвідношення об'ємів екстрагент/проба для вилучення сполуки із біоматеріалу з необхідним рівнем вірогідності (90, 95 або 99 %) [4]. Аналітичні характеристики методу, за якими він признаний можливим для застосування у біокінетичних (фармакокінетичних) дослідженнях такі: коефіцієнт варіації – 3,33 %, відносна похибка – 9,53 %).

Досліди проводили на білих безпорідних мишах-самцях (25–26 г), яких утримували згідно з Міжнародними та національними біоетичними рекомендаціями на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі з вільним доступом до води та їжі. При вивченні дозозалежності процесів всмоктування ^{14}C -сполуку вводили інтрага-

стрально у твіновій емульсії зондом у дозі 10 мг/кг за 0,5, 1, 2, 4, 7, 16, 20 та 24 год до відбору біологічного матеріалу. Після встановленого часу тварин піддавали хлороформному наркозу, декапітували та відбирали зразки внутрішніх органів та тканин (кров, головний мозок, печінка, нирки, жирова та м'язова тканини, окремо шлунок, тонку та товсту кишки). Вміст радіоактивного матеріалу у пробах крові (після знебарвлення H_2O_2 , 30 %), гідролізатах ділянок ШКТ і органів (мурашина кислота 1–2 см³) після додавання 8 см³ ксилально-спиртового сцинтилятора визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700 TR відповідно до попередньо валідованої методики. Кількість радіоактивного матеріалу у внутрішніх органах та тканинах розраховували, як питомий вміст (наномоль на 1 г або наномоль на 1см³), а у відділах ШКТ – як відсоток від введеної дози. Результати представлені у вигляді «середнє – стандартне відхилення від середнього» ($M \pm m$) та оброблені за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

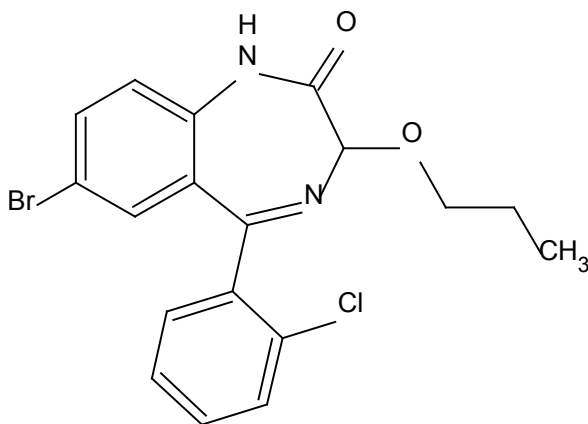
Евакуація ^{14}C -пропоксазепаму зі шлунка є двофазним процесом (рис. 1). Перша фаза триває приблизно до 2,5 год і має експоненційну залежність (з показником експоненти 0,68 год⁻¹, що вказує на достатньо швидкий транзит до тонкої кишки), тоді як друга фаза, у якій практично закінчується виведення сполуки, є повільнішою (з показником експоненти 0,094 год⁻¹).

У тонкій кишці протягом часу експерименту вміст радіоактивного матеріалу не зазнає значних коливань (знаходиться на рівні 10 % введеної дози) та знижується лише через 16 год після введення пропоксазепаму.

Сумарна кількість радіоактивного матеріалу у всіх відділах ШКТ зменшується у перші 4 год після перорального введення, тоді як на 7-му годину спостерігається її

підвищення (до $39,4 \pm 13,1$ %) із подальшим експоненційним зниженням, що, як було вказано, зумовлено секрецією радіоактивних метаболітів у цей час. Загальна кількість дози, що всмокталася протягом часу експерименту, становила 80 %.

За своїми фармакокінетичними властивостями лікарські засоби відрізняються один від одного. Лінійність фармакокінетичних процесів передбачає, що швидкість зміни кількості сполуки в певному органі чи тканині залежить від її вмісту (концентрації). Однак якщо процеси масопереносу здійснюються за рахунок систем активного транспорту, пасивних носіїв або лімітовані потоком молекул крізь інтрацелюлярний простір, може спостерігатись їх відхилення від концентраційнозалежних співвідношень. Зазвичай це відбувається вже на етапі абсорбції сполуки з ШКТ, оскільки спостерігається локально високий вміст молекул, регіонарно залежне рН-середовище, порозність інтестинальної стінки, яка сприяє всмоктуванню у окремих відділах ШКТ – сукупність цих властивостей отримала назву «вікно всмоктування». Концепція «вікно всмоктування» може бути сформульована, як анатоμο-фізіологічні просторові рамки ШКТ, що дають перевагу відповідним лікарським засобам у їх біодоступності. Здебільшого це зумовлено фізико-хімічними (ліпофільність, розчинність, молекулярна маса, конформація, рKa, іонізація, хімічна та ензиматична стабільність та фізіологічними (швидкість шлункової евакуації, транзит через ШКТ, кишковий рН, жовчна та панкреатична секреція, пристінковий метаболізм, транспортні білки, дієта, вік, захворювання) факторами. З огляду на це вибір найбільш адекватної фармакокінетичної моделі повинен ґрунтуватись на врахуванні таких показників. Виходячи з цього для пропоксазепаму, на прикладі якого й оцінюється комплекс фармакокінетичних показників, було розраховано основні фізико-хімічні параметри, які впливають на ступінь абсорбції з ШКТ та розподіл сполуки в організмі:



Теоретично розраховані фізико-хімічні параметри пропоксазепаму

Константи іонізації:

pKa1 (1N) = $10,65 \pm 0,7$

pKa2 (4N) = $1,2 \pm 0,5$

Ліпофільність

log P $4,31 \pm 0,64$

Ліпофільність у фізіологічних межах рН

log D $4,31 \pm 0,64$

Розчинність у воді

$3,4 \cdot 10^{-3}$ г/л

Кількість донорів протонів – 1

Кількість акцепторів протонів – 4

Одним з головних показників є здатність до іонізації, що пов'язана із балансом неіонізованої та іонізованої форми молекули. Для пропоксазепаму протонізація може здійснюватись за атомом азоту у положеннях 1 та 4, проте, виходячи зі значень рKa цих центрів слід визнати, що при фізіологічному діапазоні рН переважна частина його молекул існує у неіонізованому стані. Результатом цього є високе значення ліпофільності неіонізованої сполуки (log P та log D $4,31 \pm 0,64$), яке незмінне у межах фізіологічного рН. Як наслідок, розчинність сполуки у водному середовищі є дуже низькою, незважаючи на значну кількість акцепторів протонів (4 реакційні центри – атоми азоту гетерокільця, та кисень карбонільної та екерної груп), та є $3,4 \cdot 10^{-3}$ г/л. Хоча на підставі цих показників можли-

во було очікувати підвищення розчинності у водному середовищі внаслідок утворення водневих зв'язків, процеси протонізації (за зазначеними центрами) та депротонізації (за азотом у положенні «1» гетерокільця). Однак у межах фізіологічних значень рН таких змін не спостерігають.

Утворення катіона можливе лише у сильнокислому середовищі у шлунку ($pK_{a2} = 1,2 \pm 0,5$), внаслідок чого має бути обмежена проста дифузія крізь ліпідні бішари клітинних мембран, а перенос сполуки з кров'ю може здійснюватися завдяки зв'язуванню з транспортними білками (переважно альбумін сироватки). Втім мала величина поверхні шлунка разом із порівняно швидким його опорожненням дає змогу не враховувати роль цього процесу у загальну абсорбцію пропоксазепаму. Це підтверджується профілем вмісту радіоактивного матеріалу у шлунку протягом часу експерименту (див. рис. 1, табл. 1).

Відомо, що евакуація зі шлунка зумовлена періодичним виникненням ентерогастрального рефлексу [9], тому швидкий транзит ^{14}C -пропоксазепаму до тонкої кишки може бути результатом зменшення тривалості його гальмування. Зниження вмісту радіоактивного матеріалу у шлунку призводить до його збільшення у тонкій кишці (див. табл. 1, від 4 год до закінчення часу досліджу). Незначне

підвищення вмісту радіоактивної речовини у цьому відділі ШКТ відбувається, можливо за рахунок насичення процесів пасивної дифузії пропоксазепаму крізь слизову оболонку кишки. Транзит радіоактивного матеріалу до тонкої кишки не призводить до його накопичення, оскільки спостерігається повне та швидке всмоктування пропоксазепаму в цьому відділі ШКТ. Отже, тонку кишку можливо віднести до альтернативного «вікна всмоктування».

Вміст радіоактивного матеріалу у різних відділах ШКТ після перорального введення ^{14}C -пропоксазепаму визначається щонайменш двома процесами – евакуацією вмісту шлунку та транзиту вздовж порожнини кишок і всмоктуванням сполуки у системний кровообіг. Також можливою є наявність гепато-інтестинальної циркуляції, яка притаманна похідним 1,4-бенздіазепіну та відбувається через їх секрецію (переважно у вигляді метаболітів) із жовчю [10]. Оскільки пропоксазепам постійно надходить із шлунка, відсутність значних коливань вмісту радіоактивного матеріалу у тонкій кишці може бути інтерпретована, як зазначена комбінація процесів транзиту та всмоктування сполуки з просвіту кишок. Разом з тим підвищення кількості радіоактивного матеріалу у цьому сегменті кишок у період з 7-ї по 16-ту годину вказує на наявність секреції із жовчю

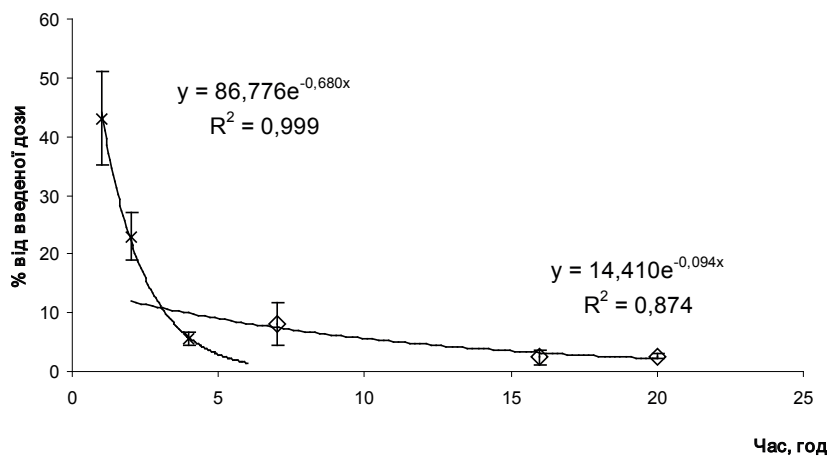


Рис. 1. Зміна вмісту радіоактивного матеріалу у шлунку після перорального введення ^{14}C -пропоксазепаму (10 мг/кг)

Таблиця 1. Кількість загального радіоактивного матеріалу, що залишилась у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) у % від дози, що введена та розрахована константа абсорбції ($M \pm m$, $n=5$)

Час, год	Шлунок	Тонка кишка	Товста кишка	Доза, що залишилась у ШКТ, %	Доза, що всмокталась, %	Константа абсорбції, год $^{-1}$
0,5	28,1 \pm 1,9	10,7 \pm 1,5	10,5 \pm 0,3	49,3 \pm 3,8	50,7 \pm 3,8	1,014 \pm 0,077
1	43,1 \pm 8,0	4,9 \pm 1,9	4,2 \pm 1,4	52,2 \pm 10,1	47,8 \pm 9,2	0,478 \pm 0,092
2	23,0 \pm 4,1	11,0 \pm 1,3	2,5 \pm 0,6	36,5 \pm 6,2	63,5 \pm 10,7	0,318 \pm 0,054
4	5,7 \pm 1,1	2,6 \pm 0,4	8,7 \pm 2,5	16,9 \pm 4,4	83,1 \pm 21,7	0,208 \pm 0,054
7	8,1 \pm 3,6	11,8 \pm 2,7	19,5 \pm 6,7	39,4 \pm 13,1	60,6 \pm 20,2	0,087 \pm 0,029
16	2,4 \pm 1,3	10,8 \pm 2,8	11,3 \pm 1,3	24,6 \pm 5,2	75,4 \pm 15,9	0,047 \pm 0,010
20	2,6 \pm 0,5	6,2 \pm 0,9	7,2 \pm 1,8	16,1 \pm 3,4	83,9 \pm 17,7	0,042 \pm 0,009
24	7,1 \pm 1,6	4,5 \pm 0,3	8,1 \pm 0,7	19,7 \pm 3,1	80,3 \pm 12,3	0,033 \pm 0,005

тієї фракції сполуки, що була абсорбована попереднього часу. У товстій кишці протягом часу експерименту відзначається значне коливання вмісту радіоактивного матеріалу, наявність якого в перші години зумовлена циркуляцією крові з ^{14}C -продуктами, які були абсорбовані у проксимальних відділах ШКТ. Кишково-печінкова циркуляція підтверджує значне підвищення вмісту загальної радіоактивності в цей період – похідні 1,4-бенздіазепіну секретуються із жовчю переважно у вигляді кон'югатів (глюкуронові, сульфатні, глутатіонові тощо), тому їх подальша реабсорбція є зменшеною [11].

На підставі отриманих зміни вмісту радіоактивного матеріалу у різних відділах ШКТ було розраховано константи абсорбції сполуки з ШКТ за певний час з моменту введення (див. табл. 1). Отримане значення константи абсорбції є «фіктивним» та відображає формальний питомий ступінь всмоктування з ШКТ загалом. Так, у перший час після введення (з 0,5 по 4-ту годину) ця величина знижується на порядок, що зумовлено нелінійністю процесів перерозподілу сполуки по окремих відділах ШКТ внаслідок перебігу нерівноважних процесів. У період з 4-ї по 24-ту годину навпаки після введення при досягненні процесів масопереносу сталого стану

розрахована константа абсорбції не зазнає статистично значимих змін та знаходиться близько 0,05 год $^{-1}$. На підставі наведених результатів також виявляється двофазність процесу надходження радіоактивного матеріалу зі шлунка до дистальних відділів ШКТ.

Класичне поняття біодоступності як ступеня та швидкості всмоктування з місця введення, може бути виведено з наведеної вище кількості сполуки у ШКТ протягом часу. Проте з позиції реалізації фармакологічного ефекту, який посідає головне місце при оцінці клінічної ефективності генеричних на інноваційних сполук, більш впливовими є показники надходження до біофази дії. З огляду на це в останні роки намічається підхід, що базується на оцінці не тільки загального ступеня всмоктування сполуки з ШКТ, але й її доступності до ефекторного органа чи тканини [12, 13]. Саме тому більш цінним та інформативним є встановлення здатності біологічно активної речовини долати гістогематичні бар'єри та у необхідній кількості проникати до окремого компартменту. Зазначене також може бути віднесено до процесу всмоктування, але на етапі кров – орган (тканина).

Застосування наближених до фізіологічних процесів перфузійних моделей потребує знання таких важливих параметрів, як питома

швидкість кровообігу у органі, його маса та коефіцієнт розподілу (співвідношення кількості сполуки у крові та органі). З іншого боку, й класичні фармакокінетичні моделі також використовують співвідношення формальних значень об'ємів розподілу

$$\left(\frac{V_{dss}^{орган}}{V_{dss}^{кров}} = \frac{Q^{орган} / C^{орган}}{Q^{кров} / C^{кров}} \right),$$

де Q – кількість сполуки у тест-об'єкті). Враховуючи це, спрощений підхід до вивчення тканинної біодоступності сполуки (що є більш важливим з позиції фармакодинаміки) може бути здійснено на підставі визначення співвідношення концентрацій ^{14}C -пропоксазепаму в транспортній тканині (кров) та окремих органах разом із використанням стандартних показників фармакокінетичної схеми.

Вибір органів та тканин як тест-об'єктів відповідав таким критеріям: 1) необхідністю визначення фармакокінетичних параметрів та можливістю поєднання окремих органів та тканин до єдиної камери кінетичної схеми (кров); 2) високою ліпофільністю сполуки ($\log P = 4,31 \pm 0,64$) та її можливою кумуляцією в органах та тканинах з високим вмістом ліпідів (жирова тканина та мозок); 3) визначенням інтенсивності процесів біотрансформації та елімінації сполуки та її метаболітів біліарним та ренальним шляхами (печінка, нирки);

4) можливим центральним чи периферичним механізмами знеболювальної дії сполуки (мозок та м'язи). Не спостерігається статистично значущих відмінностей між розподілом пропоксазепаму в жировій тканині та м'язах чи інших органах (див. рис. 1). Незважаючи на високу його ліпофільність концентраційний профіль у крові та нирках також може бути формалізований у рамках однокамерної моделі зі всмоктуванням (рис. 2).

Високе значення розрахованої константи абсорбції (табл. 2) спричинене нерівноважністю процесів масопереносу в перші години після введення, тоді як визначена за концентрацією в органах k_{abs} є інтегральною характеристикою. Подібні значення максимальної концентрації у крові та мозку, а також близький час її досягнення (експериментальне значення) дає змогу припустити інтенсивність процесів обміну пропоксазепаму між ними. На це вказує й порівнянні значення об'ємів розподілу (743 ± 195 та 1090 ± 421 г/кг для крові та мозку відповідно), а різниця у значенні загального кліренсу пояснюється тим, що кров є тканиною транзиту радіоактивних метаболітів. Вказане зумовлює й різницю в теоретично розрахованому середньому часі утримання при внутрішньовенному введенні, оскільки у крові циркулює як вихідна сполука так і її метаболіти. Також значно відрізняються експериментально визначені (2 год)

Таблиця 3. Співвідношення концентрацій радіоактивних продуктів у органі та крові ($C_{орган}/C_{кров}$) після інтрагастрального введення ^{14}C -пропоксазепаму (10 мг/кг, $M \pm m$, $n=5$).

Час, год	Мозок	Нирки	Печінка	Мязи	Жирова тканина
0,5	0,63 ± 0,19	2,05 ± 0,68	0,63 ± 0,14	0,74 ± 0,23	2,03 ± 0,99
1	0,49 ± 0,16	1,19 ± 0,44	0,49 ± 0,15	0,55 ± 0,16	0,97 ± 0,38
2	0,64 ± 0,33	1,35 ± 0,37	0,61 ± 0,20	0,39 ± 0,13	1,19 ± 0,37
4	0,49 ± 0,23	1,25 ± 0,42	0,54 ± 0,19	0,47 ± 0,18	0,80 ± 0,28
7	0,58 ± 0,23	2,86 ± 1,50	0,84 ± 0,31	0,68 ± 0,23	1,54 ± 0,58
16	0,26 ± 0,12	0,90 ± 0,29	0,62 ± 0,20	0,51 ± 0,19	1,92 ± 0,80
20	0,40 ± 0,07	0,87 ± 0,25	0,45 ± 0,14	1,13 ± 0,01	0,99 ± 0,27
24	0,33 ± 0,07	1,77 ± 0,63	0,64 ± 0,11	0,88 ± 0,37	0,93 ± 0,19

та теоретично розрахований час досягнення максимальної концентрації для крові та мозку ($10,2 \pm 2,7$ та $4,05 \pm 1,4$ год відповідно),

оскільки наявність гідрофільних метаболітів ускладнює оцінку цього показника. Однак для печінки визначається задовільне уз-

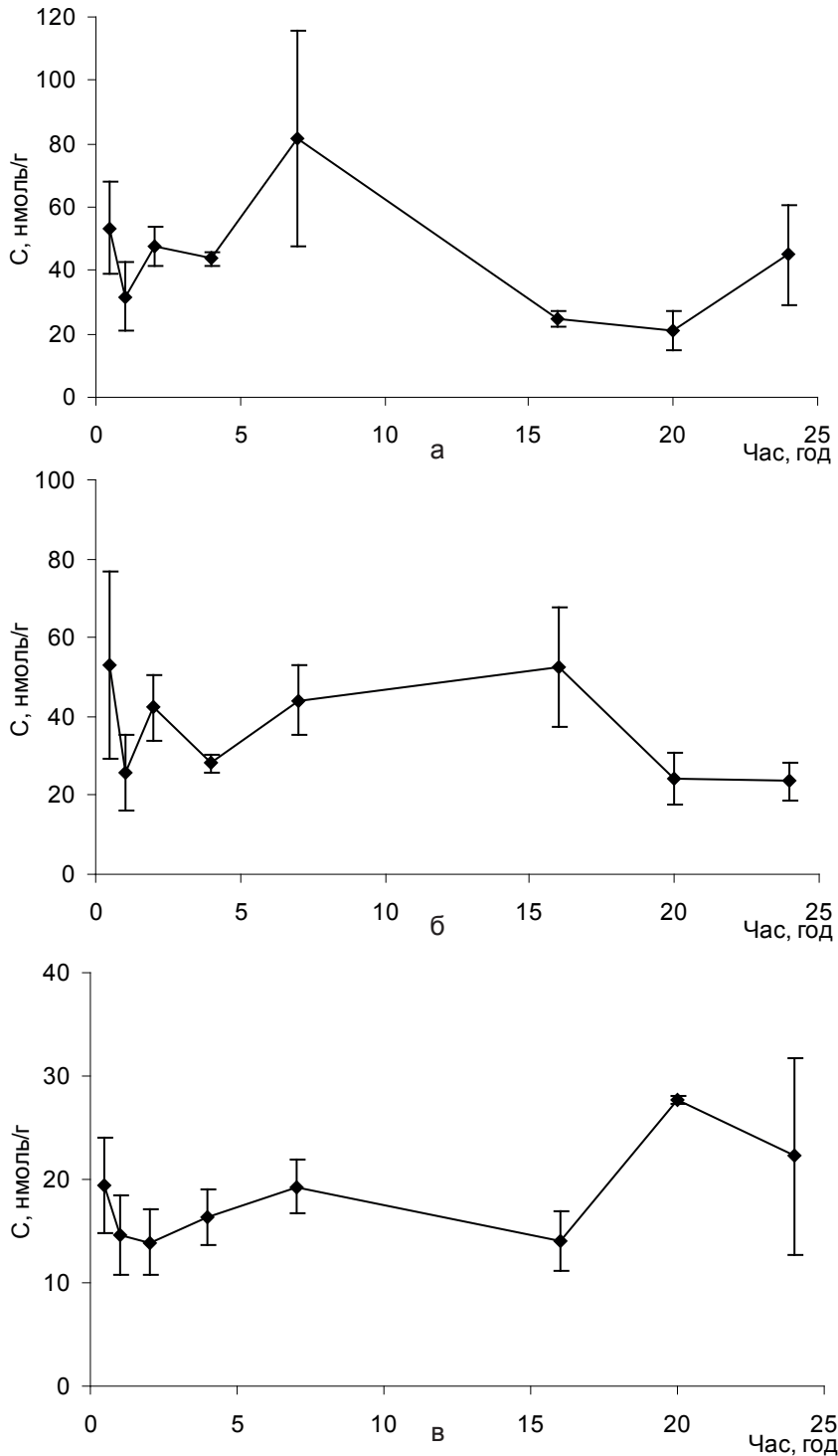


Рис. 2 Зміна концентрації радіоактивного матеріалу в органах та тканинах (а – нирки, б – жирова тканина, в – м'язи) залежно від концентрації в крові при одноразовому інтрагастральному введенні ^{14}C -пропоксазепаму (10 мг/кг)

годження між експериментально визначеним та теоретично розрахованими показниками (див. табл. 2). Зміна кінетичних показників збігається також із динамікою коливання співвідношення «орган–кров» протягом часу експерименту (табл. 3) та цей показник може слугувати оцінкою вірогідності розвитку фармакологічного ефекту, який реалізується у певній біофазі дії. Визначене точкове співвідношення концентрацій радіоактивного матеріалу у крові та органі технічно є коефіцієнтом розподілу, який використовується при побудові перфузійних моделей, але відображає реальне значення розподілу у певний час, а не є «узагальненою» характеристикою поведінки сполуки в організмі.

Таким чином, на прикладі ^{14}C -пропосазепаму, замість складних у обчисленні власне фізіологічних моделей нами використано спрощений метод кількісного визначення надходження досліджуваної сполуки до організму. Було продемонстровано можливість оцінки ступеня абсорбції з ШКТ (ступінь всмоктування близько 80 %) з максимумом процесу на період 4 – 7 год. Розподіл пропосазепаму після його інтрагастрального введення описується однокамерною моделлю зі всмоктуванням. Загалом інтрагастральне введення ^{14}C -пропосазепаму характеризується швидкою абсорбцією з ШКТ та надходженням до системного кровообігу ($0,371 \pm 0,098 \text{ год}^{-1}$) із повільним процесом елімінації радіоактивних метаболітів ($k_{el} = 0,009 \pm 0,002 \text{ год}^{-1}$).

Н.Я. Головенко, В.Б. Ларіонов, І.П. Валиводзь

АБСОРБЦИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ^{14}C -ПРОПОКСАЗЕПАМА ПОСЛЕ ЕГО ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЕ МЫШАМ

Цель работы – оценка фармакокинетических показателей всасывания (желудочно-кишечный тракт – кровь – органы/ткани) ^{14}C -пропосазепаму после интрагастрального введения мышам с учетом транзита вдоль ЖКТ и поступления в системный кровоток. Расчетными методами определены липофильность ($\log P 4,31 \pm 0,64$)

и константы ионизации соединения (pK_{a1} и pK_{a2} $10,65 \pm 0,7$ и $1,2 \pm 0,5$ соответственно), что подтверждает его существование в неионизированном состоянии при физиологических условиях. Эвакуация ^{14}C -пропосазепам из желудка (интрагастральное введение 10 мг/кг) является двухфазным процессом (первая фаза с $k_{el} = 0,68 \text{ ч}^{-1}$, вторая с $k_{el} = 0,0094 \text{ ч}^{-1}$). Общее количество абсорбированной в течении эксперимента составляет 80 %, а константа абсорбции $0,371 \pm 0,098 \text{ ч}^{-1}$. Близкие значения объемов распределения ($743 \pm 195 \text{ см}^3/\text{кг}$ и $1090 \pm 421 \text{ г/кг}$ для крови и мозга соответственно) позволяют предположить интенсивность процессов его массообмена.

Ключевые слова: ^{14}C -пропосазепам; интрагастральное введение; абсорбция; массоперенос.

N.Ya. Golovenko, V.B. Larionov, I.P. Valivodz'

ABSORPTION AND DISTRIBUTION OF ^{14}C -PROPOXASEPAM AFTER ITS INTRAGASTRAL ADMINISTRATION

The aim of this work was determination of the absorption pharmacokinetic parameters (gastrointestinal tract - blood - organs/tissue) for ^{14}C -propoxazepam after its intragastric administration to mice during transit along the gastrointestinal tract and entering to systemic circulation. Calculated lipophilicity ($\log P 4,31 \pm 0,64$) and ionization constants (pK_{a1} and pK_{a2} $10,65 \pm 0,7$ and $1,2 \pm 0,5$, respectively) suggest that this molecule exists as non-ionized under physiological conditions. ^{14}C -propoxazepam evacuation from stomach (intragastric administration, 10 mg/kg) described as two-phase process (first phase with $k_{el} = 0,68 \text{ h}^{-1}$, the second of $k_{el} = 0,0094 \text{ h}^{-1}$). Total dose quantity, absorbed during experiment, was ~ 80%, with absorption constant of $0,371 \pm 0,098 \text{ h}^{-1}$. Similar values of distribution volume ($743 \pm 195 \text{ sm}^3/\text{kg}$ and $1090 \pm 421 \text{ g/kg}$ for blood and brain respectively) let suggest intensive mass transfer.

Key words: ^{14}C -propoxazepam; intragastric administration; absorption; distribution; mass transfer.

A.V. Bogatskiy Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa

REFERENCES

- 1 Golovenko N Ya. Physical-chemical pharmacology. Odessa 2015; Astroprint 2004; Zaporozhye State Medical University. [Russian].
- 2 Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts and Applications. 4th ed. Sweden: Swed Pharmaceut Press; 2007.
- 3 Balant L, Gex-Fabry M. Review physiological pharmacokinetic modelling. Xenobiotica. 1990; 20(11):1241–57.
- 4 Beregova T V, Falalyeyeva T M. The role of short chain fatty acids and lactic acid in regulation of gastric secretion. Physiol Zh. 2013; 52(3): 41–50. [Ukrainian].
- 5 Spivak M Ya, Lazarenko L M, Falalyeyeva T M, Virchen-

- ko OV, Neporada KS. Prophylactic influence of probiotic strains bifidobacterium animals VKL and VKB on stress-induced lesions in the gastric mucosa of rats. *Physiol Zh.* 2013; 59 (2): 23–30. [Ukrainian].
- 6 Pavlovsky V, Kabanova T, Khalimova E, Andronati S. Analgesic and anti-inflammatory properties of the novel 3-alkoxy-1,2-dihydro-3h-1,4-benzodiazepin-2- ones. *Odesa National University Herald Chemistry.* 2014; 18(3(47)):28.
- 7 Golovenko N, Zin'kovskii V. Determination of tranquilizers of the 1,4-benzodiazepine series and their metabolites in biological media. *Pharm Chem J,* 1978; 12(1):1–11.
- 8 V.I. Pavlovsky, V.B. Larionov, I.P. Valivodz' Synthesis of 2[¹⁴C]-3-propoxy-1.4-benzodiazepine-2-one for pharmacokinetic research. *Ukrainica Bioorganica Acta,* 2015; 2:26–35.
- 9 Johnson L. *Physiology of the gastrointestinal tract.* 1st ed., Academic Press, 2012, 2308 p.
- 10 Bogatskiy A, Andronati S, Golovenko N. 1st ed. Kiev: Naykova Dumka; 1980. 281 p. [Ukrainian]
- 11 Ahmed S, Siddiqi Z. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure.* 2006;15(3):156–64.
- 12 Berezhkovskiy L. A Valid Equation for the Well-Stirred Perfusion Limited Physiologically Based Pharmacokinetic Model that Consistently Accounts for the Blood–Tissue Drug Distribution in the Organ and the Corresponding Valid Equation for the Steady State Volume of Distribution. *J Pharm Sci.* 2010;99(1):475–85.
- 13 Golovenko N, Larionov V. Pharmacodynamical and Neuroreceptor Analysis of the Permeability of the Blood-Brain Barrier for Derivatives of 1,4-Benzodiazepine. *Neurophysiology.* 2014;46(3):199-205.

Матеріал надійшов до редакції 20.05.2016