

В. Б. Ларіонов

Хіральність як фактор впливу на фармакокінетику похідних 1,4-бенздіазепіну

Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського
Національної академії наук України, м. Одеса

Ключові слова: хіральність, похідні 1,4-бенздіазепіну, фармакокінетика, фармакологічна дія

Значна кількість синтетичних лікарських засобів існують у вигляді суміші двох, а часто й більшого числа просторових ізомерів, що відрізняються за своєю біологічною дією. Лише 15 % синтетичних препаратів, що знаходяться на європейських ринках, є окремими стереоізомерами, інші 85 % – сумішами ізомерів [1]. Наслідки таких відмінностей не завжди безпечні. Розпізнавання стереоізомерів сполуки при введенні її в організм відбувається на різних стадіях: при зв'язуванні з ферментами та рецепторами, при транспорті через мембрани (всмоктуванні), у процесах розподілу між тканинами. Усі ці процеси вивчає фармакокінетика [2].

З можливих варіантів існування оптично активних сполук (асиметричні атоми, гальмування ротаційної рухомості планарних фрагментів чи син-анти ізомерія, асиметрія лігандів координаційної сфери тощо) присутність асиметричного атома вуглецю є найпоширенішою причиною існування природних хіральных біологічно активних речовин. Той факт, що окремі оптичні ізомери проявляють різний вплив на фізіологічні процеси, робить аналіз та вивчення їхнього існування об'єктом прискіпленої уваги сучасних фармакологів. Пов'язане це як з тим, що може кардинально змінюватись не тільки напрям їхнього біологічного ефекту (класичним, хоча й драматичним, прикладом цього є талідомід [3]), але й певні фармакокінетичні показники [2, 4].

Виявлення фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей окремих ізомерів відкриває перспективні

напрями вдосконалення вже відомих лікарських засобів. У той самий час сучасні методи дозволяють отримувати в чистому вигляді конкретні ізомери й вибирати з них найефективніші та (або) з найменшою токсичністю [3, 4].

Оскільки в найбільшому ступені біологічний ефект проявляється при розвитку «швидких» ефектів (концентраційно-залежні, що реалізуються через взаємодію з рецепторами), більш зручними для вивчення комплексу фармакокінетичних/фармакодинамічних показників є застосування сполук з центральним нейроактивним ефектом. Прикладом таких речовин є похідні 1,4-бенздіазепіну, що мають у деяких випадках асиметричний атом у положенні «3» гетерокільця.

Мета дослідження – аналіз факторів хіральності окремих похідних 1,4-бенздіазепіну в контексті їхнього впливу на фармакокінетичні/фармакодинамічні властивості.

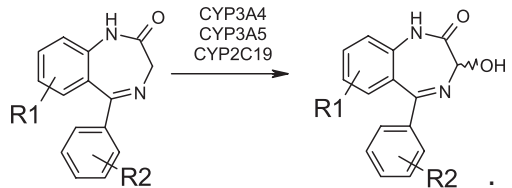
Матеріали та методи. Експериментальні процедури з тваринами були здійснені відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах. У роботі використано ¹⁴С-аналоги 1,4-бенздіазепінів, синтезованих у відділу медичної хімії Фізико-хімічного інституту імені О. В. Богатського НАН України. Для вивчення процесів розподілу *in vivo* сполуки вводили тваринам (групи по 6 тварин) внутрішньоочеревинно в дозах 1,5–14,0 мг/кг. Під хлороформним наркозом через 0,5 год тварин декапітували та відбирали зразки крові та мозку. Уміст вільних ліпофільних метаболітів у гомогенатах мозку (1:5 маса:об'єм, у 0,9 % NaCl) або крові визначали після екстракції хлороформом (при додаванні 0,5 моль/л розчину бурштинової кислоти) із

подальшою препаративною радіохроματοграфією (пластини Silufol UV 254) [5]. У зонах, що містять індивідуальні речовини, визначали вміст радіоактивних продуктів (у перерахунку на мкмоль/г (або мкмоль/см³) органу чи тканини) на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra RACKARD 2700. У водному середовищі після екстракції ліпофільних сполук також визначали загальний вміст водорозчинних метаболітів.

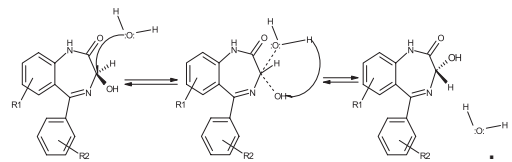
За умов *in vitro* швидкість гідролізу препарату «Левана» (концентрація – 300 мкг/см³) визначали паралельно в буферному розчині (0,1 моль/л натрій-фосфатний буфер, рН 7,4) та у відповідних буферних розчинах, що містять плазму крові й гомогенати мозку та печінки. Уміст ліпофільних та водорозчинних метаболітів визначали зазначеним вище методом та перераховували в мкмоль/г (або мкмоль/см³). Аналіз кінетики гідролізу проводили в координатах «швидкість гідролізу-концентрація (на кінцевий момент часу інкубації t)» і у подвійних зворотних координатах за алгоритмами [6]. Статистичну обробку даних проводили після попередньої перевірки на відповідність нормальному закону розподілу. Дані представлені у вигляді «середнє ± стандартне відхилення» ($M \pm m$); вірогідність різниці з контрольними значеннями розраховували за методом Стьюдента [7].

Результати та їх обговорення. З часу винаходу першого представника цієї групи – хлордіазепоксиду в 1955 році було синтезовано велику кількість похідних, переважними компонентами фармакологічного спектра яких були анксиолітична, снодійна, протиепілептична та міорелаксуюча дія. Проте з позиції стереохімії та фармакологічної активності оптичних ізомерів увагу привертають здебільшого похідні, що містять замісник (або два нееквівалентні замісники) у положенні «3» гетероцикла, зокрема, лоразепам та темазепам (3-гідроксипохідні). Варто відмітити, що фармакологічною активністю характеризуються не тільки вихідні сполуки, але й відповідні метаболіти, що утворюються в організмі з незамі-

чених по положенню «3» бенздіазепінів. Прикладом цього є оксазепам та 3-гідроксифеназепам, які є активними метаболітами діазепаму та феназепаму відповідно. Утворення 3-гідроксипохідного є результатом окиснювального гідроксилювання, що перебігає здебільшого в печінці за участю відповідних ізоформ монооксигеназ – CYP3A4, CYP3A5 та CYP2C19 [8]:



У літературі відсутні дані щодо оптичної конфігурації сполук, які утворюються в цьому процесі. До того ж атом вуглецю в положенні «3» може легко піддаватись нуклеофільній атаці, унаслідок чого з індивідуального енантіомеру швидко утворюється рацемічна суміш:



Так, рацемізація, що відбувається *in vivo*, є одним з факторів, який не вирішує проблему використання вже згаданого індивідуального ізомеру талідоміду – точніше, його S-ізомеру, що переходить у суміш S- та R-форм [9].

Проте беручи до уваги ензиматичний характер цього процесу, очікуваним є утворення певного стереоізомеру – R- або S- енантіомеру. Однак якщо неможливо встановити факт утворення окремої форми, то на користь цього говорить зворотна реакція – гідролітичне розщеплення естерів 3-гідроксифеназепаму. Так, оцтовий естер (3-ацетокси-похідне 1,4-бенздіазепіну) рацемічної суміші під впливом карбоксипептидаз мікросомальної фракції печінки гідролізується стереоселективно з утворенням R-3-гідроксипохідного та накопиченням S-ацильованого енантіомеру [10]. Можливість селективного накопи-

чення однієї з оптичних форм у даному випадку пояснюється тим, що ацетилований гідроксил є менш рухомих та не зазнає швидкої рацемізації.

Іншим представником похідних 3-гідроксифеназепаму є препарат «Левана», що являє собою геміестер сукцинату. Естерний зв'язок передбачає можливість його гідролізу як спонтанно, так і під впливом неспецифічних карбоксиестераз [11, 12], які присутні в багатьох тканинах – переважно міжклітинно або в мікосоммах [13]. Неспецифічність ферментів цієї групи виражається в гідролітичному розщепленні естерних, амідних або тіоестерних зв'язків різних сполук як ендогенного, так й екзогенного походження. Карбоксилестерази ссавців, що локалізуються в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, клітинах кишечника, нирок, серця та ін. [14], каталізують гідроліз меперидину [15] (специфічність до естерів, що містять залишки аліфатичних спиртів), іринотекану [16] та ін.

Вилучення з біоматеріалу та встановлення конфігурації асиметричного центру є складним завданням, зокрема тому, що на кожному з етапів може відбуватись рацемізація досліджуваної сполуки. Та навіть різниця в швидкості гідролізу «Левани» в окремих органах та тканинах, яка може бути оцінена *in vitro*, дає можливість запропонувати ензиматичний характер цього процесу й очікувати утворення певної енантіоформи. Так, швидкість гідролізу «Левани» у гомогенатах органів значно вища за швидкість спонтанного гідролізу в водному середовищі (0,1 моль/л натрійфосфатний буфер, рН 7,4), хоча й ~50 % від загальної кількості препарату піддається спонтанному гідролізу протягом експерименту (48 год). Присутність метаболіту 3-гідроксифеназепаму, як першого метаболіту, реєструється в усіх пробах гомогенатів біологічних об'єктів (табл. 1), але динаміка його накопичення лише в контролі є лінійною. У плазмі крові та гомогенатах печінки зміна його концентрації є різною внаслідок подальшого метаболізму та утворення водорозчинних метаболітів (табл. 1), зокрема – глюкуронових або сульфатних кон'югатів. Після ек-

тракції хлороформом у водному середовищі виявляється певний уміст радіоактивного матеріалу, що за кількістю є значно вищим, ніж у контрольному експерименті (табл. 1). З метою визначення участі ізоформ карбоксиестераз у метаболізмі препарату було розраховано константи Міхаеліса та величини максимальної швидкості реакції гідролізу для різних органів та тканин (табл. 2), з яких можна зробити висновок, що ферменти, які каталізують гідроліз сполуки, мають органоспецифічну властивість ($p \leq 0,05$). Це співвідноситься з даними щодо різної швидкості гідролізу речовини, яка є найменшою в плазмі крові (де найбільша величина K_m), та найшвидша в гомогенаті печінки (найменша величина K_m). У той самий час значна різниця у величині K_m для печінки та мозку, та однаковий порядок величин швидкості гідролізу препарату в гомогенатах цих органів (табл. 1) можна пояснити наявністю більшої кількості неспецифічних гідролітичних ферментів у мозку.

Припускаючи стереоселективність ензиматичного гідролізу «Левани», можливо пояснити розбіжності в нейродоступності та фармакологічному спектрі вихідної сполуки та її первинного метаболіту (3-гідроксипохідне). Так відомо, що на відміну від свого активного метаболіту, «Левана» має значний снодійний ефект та слабку міорелаксантну дію [17]. Також концентрація 3-гідроксипохідного в мозковій тканині після введення «Левани» є значно вищою, ніж після введення самого 3-гідроксипохідного. Це свідчить про наявність стереоселективного компонента в загальному процесі гідролізу «Левани», унаслідок чого локально підвищується концентрація одного з його ймовірних стереоізомерів та відбувається зміна фармакологічного спектра 3-гідроксифеназепаму з переважно снодійною дією при його введенні в формі гемісукцинату, оскільки при цьому спостерігається підвищення як власне концентрації активного метаболіту в мозку, так і співвідношення концентрацій «мозок/кров» [17] разом з низьким співвідношенням концентрацій для вихідної сполуки («Левана») (табл. 3).

Концентрація «Левани», 3-гідроксифеназепаму та водорозчинних метаболітів у гомогенатах органів та тканин мишей протягом часу інкубації (гідроліз *in vitro*), мкмоль/см³, $M \pm m$, $n = 4$

Час інкубації, год	Концентрація, мкмоль/см ³			
	контроль	мозок	кров	печінка
<i>«Левана»</i>				
1	-	76 ± 1	155 ± 14	68 ± 4
3	176 ± 13	63 ± 5**	137 ± 18	65 ± 10**
6	-	66 ± 2	103 ± 7	62 ± 5
10	171 ± 1	62 ± 2**	116 ± 11*	53 ± 2**
24	157 ± 21	38 ± 1*	67 ± 6*	40 ± 2*
30	-	38 ± 2	53 ± 2	37 ± 1
33	-	28 ± 5	67 ± 5	34 ± 1
48	88 ± 9	21 ± 1**	43 ± 3*	28 ± 2**
<i>3-гідроксифеназепам</i>				
0,5	-	90 ± 3	163 ± 9	109 ± 20
1	-	119 ± 4	150 ± 9	128 ± 1
3	189 ± 1	125 ± 23	146 ± 14	118 ± 11*
6	-	98 ± 39	142 ± 5	88 ± 4
10	206 ± 5	151 ± 8*	158 ± 4**	99 ± 7**
24	229 ± 13	107 ± 2**	196 ± 8	79 ± 7**
30	-	131 ± 12	197 ± 11	60 ± 6
33	-	109 ± 10	203 ± 7	53 ± 9
48	308 ± 10	97 ± 20**	36 ± 2**	70 ± 6**
<i>Залишкові водорозчинні метаболіти</i>				
0,5	-	18 ± 2	4,3 ± 0,6	14 ± 1
1	-	12 ± 1	4,1 ± 0,1	20 ± 3
3	1,05 ± 0,03	14 ± 1**	7,8 ± 0,6**	16 ± 1**
6	-	10 ± 1	6,3 ± 0,5	16 ± 3
10	1,17 ± 0,05	9,3 ± 0,4**	12,6 ± 0,5**	12 ± 1**
24	1,2 ± 0,1	13 ± 1**	9,6 ± 0,9**	15 ± 1**
30	-	16 ± 1	11 ± 1	15 ± 1
33	-	15 ± 2	15 ± 4	15 ± 2
48	1,17 ± 0,04	11 ± 2**	20 ± 1**	19 ± 1**

Примітка. «-» – вміст не визначався; *достовірно порівняно з контролем ($p \leq 0,05$); **достовірно порівняно з контролем ($p \leq 0,01$).

Селективний характер утворення одного з оптичних ізомерів при гідролізі «Левани» обумовлений тим, що в її структурі вже присутній асиметричний центр, а сама сполука є сумішшю оптичних ізомерів, тому в тканинах мозку можна очікувати локальне підвищення концентрації лише одного з них. Навпаки, у молекулі активного метаболіту гідазепаму (що утворюється при окиснювальному дезалкоксилуван-

ні по атому N¹) хіральний центр у положенні «3» відсутній, а власне метаболіт переважно утворюється поза межами ЦНС (як гідрофільна сполука, гідазепам майже не долає гематоенцефалічний бар'єр). Структура активних метаболітів «Левани» та гідазепаму відрізняються лише присутністю атомів хлору в о-положенні фенольного кільця та, що є більш важливим, наявністю замісника в положенні «3» (гідроксиль-

Таблиця 2

**Кінетичні параметри ферментативного гідролізу ^{14}C -«Левани»
у плазмі крові та гомогенатах органів мишей**

Параметр ферментативного процесу	Плазма	Мозок	Печінка
K_m , ммоль/мг протеїну	129 ± 10	47 ± 11	$0,45 \pm 0,04$
V_{max} , ммоль/дм ³ · год · мг протеїну	$6,9 \pm 0,5$	19 ± 4	12 ± 1

Таблиця 3

**Уміст радіоактивних сполук (вихідна сполука та активний метаболіт)
у мозку й крові та співвідношення їхніх концентрацій після введення
препарату «Левана» мишам у різних дозах ($M \pm m$, $n = 6$)**

Доза, мг/кг	$C_{\text{мозок}}$, мкмоль/г	$C_{\text{кров}}$, мкмоль/см ³	Співвідношення концентрацій ($C_{\text{мозок}}/C_{\text{кров}}$)
<i>«Левана»</i>			
1,5	$2,3 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,5$	$0,56 \pm 0,10$
3	$3,4 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,4$	$0,58 \pm 0,05$
7	$4,1 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,5$	$0,59 \pm 0,05$
10	$4,3 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,6$	$0,67 \pm 0,06$
14	$6,5 \pm 0,3$	$10,1 \pm 1,1$	$0,64 \pm 0,08$
<i>3-гідроксипохідне (активний метаболіт)</i>			
1,5	$2,6 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,6$	$0,93 \pm 0,17$
3	$5,8 \pm 0,8$	$6,9 \pm 1,6$	$0,85 \pm 0,16$
7	$8,2 \pm 1,0$	$9,5 \pm 2,6$	$0,87 \pm 0,21$
10	$10,6 \pm 1,1$	$13,2 \pm 4,1$	$0,80 \pm 0,23$
14	$15,8 \pm 1,2$	$19,0 \pm 5,2$	$0,83 \pm 0,22$

на група), тому можна очікувати значний внесок просторової орієнтації цього центру в фармакологічний спектр сполук. Дійсно, у фармакологічному спектрі гідазепаму поряд з притаманним усім похідним 1,4-бенздіазепіну, більш виразною є транквілізуюча дія з майже відсутнім снодійним ефектом, завдяки чому він позиціонується як «денний транквілізатор».

Впливом процесу рацемізації оптичних ізомерів (з відповідною різницею активації ГАМК-бенздіазепінового комплексу) також можна пояснити надзвичайно високий знеболювальний ефект серед 3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепіну – активні метаболіти «Левани» та гідазепаму з етокси- та пропоксизамісниками в положенні «3» демонструють значну анальгетичну дію з дуже незначним компонентом седації [18, 19]. «Фіксація» замісника в певному положенні за рахунок введення менш рухомої алкоксильної групи разом з низькою (порівняно з естерним зв'язком) реакційною здатністю етерного зв'язку

підвищують стабільність існування окремих стереоізомерів та роблять більш вірогідним зв'язування одного з них з відповідними рецепторними центрами.

Висновки

Аналіз впливу фармакокінетичних характеристик похідних 1,4-бенздіазепіну та їхніх метаболітів на фармакологічні властивості дозволяє запропонувати пошук перспективних сполук з селективною активністю серед їхніх стереоізомерів з хіральним центром у положенні «3» гетерокільця.

Утворення активного метаболіту з «Левани» в організмі відбувається переважно під впливом гідролітичних ензимів. Органоспецифічність (визначена, як різниця для кожного органу величина K_m) та висока швидкість гідролізу у мозку ($V_{max} = 19 \pm 4$ ммоль/дм³ · год · мг протеїну), а також різниця у прояві компонентів фармакологічного спектра «Левани» та продукту її гідролізу можуть бути наслідком стереоселективного характеру цього процесу.

1. Jozwiak K. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology, Third Edition / K. Jozwiak, W. J. Lough, I. W. Wainer. – CRC Press, 2012. – 332 p.
2. McConathy J. Stereochemistry in Drug Action / J. McConathy, M. J. Owens // Prim Care Companion J. Clin Psychiatry. – 2003. – V. 2, № 5. – P. 70–73.
3. Eriksson T. Clinical pharmacology of thalidomide / T. Eriksson, S. Björkman, P. Höglund // Eur J Clin Pharmacol. – 2001. – V. 5, № 7. – P. 365–376.
4. Jozwiak K. Drug stereochemistry – IV / Jozwiak K., John Long W., I. W. Wainer // Series: Drug in Pharmaceutical Science. – V. 211. – 322 p.
5. Головенко Н. Я. Определение транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда и их метаболитов в биологических средах / Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский // Хим.-фарм. журн. – 1978. – Т. 12, № 1. – С. 3–14.
6. Келети Т. Основы ферментативной кинетики / Т. Келети. – Москва : Мир. – 1990, 348 с.
7. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В. Ю. Урбах. – Москва : Медицина, 1975. – 297 с.
8. Human liver microsomal diazepam metabolism using cDNA-expressed cytochrome P450s : role of CYP2B6, 2C19 and the 3A subfamily / S. Ono, T. Hatanaka, S. Miyazawa [et al.] // Xenobiotica. – 1996. – V. 26, № 11. – P. 1155–1166.
9. Alpha-fluoro-substituted thalidomide analogues / H. W. Man, L. G. Corral, D. I. Stirling, G. W. Muller // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – V. 20, № 13. – P. 3415–3417.
10. Виділення і характеристика карбоксилестерази печінки свині та її використання у стереоселективному гідролізі похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону / С. А. Андронаті, Є. А. Шестеренко, О. В. Севастьянов [та ін.] // Біотехнологія. – 2011. – Т. 4, № 5. – С. 71–76.
11. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. – Одесса : Астропринт, 2004. – 720 с.
12. Головенко Н. Я. Биохимическая фармакология пролекарств / Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко. – Одесса : «Экология», 2007. – 360 с.
13. Satoh T. The mammalian carboxylesterases: From Molecules to Functions / T. Satoh, M Hosokawa // Pharmacol toxicol. – 1998. – V. 38. – P. 257–288.
14. Redinbo M. R. Human carboxylesterase 1: from drug metabolism to drug discovery / M. R. Redinbo, S. Bencharit, P. M. Potter // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – V. 31, № 1. – P. 620–624.
15. Binding and hydrolysis of meperidine by human liver carboxylesterase hCE-1 / J. Zhang, J. C. Burnell, N. Dumauval, W. F. Bosron // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – V. 290, № 1. – P. 314–318.
16. Micheal W. Mouse liver and kidney carboxylesterase rapidly hydrolyzes antitumor prodrug irinotecan and the n-terminal three quarter sequence determines substrate selectivity / W. Micheal, X. Mingxing // Drug Metab. – 2003. – V. 31, № 1. – P. 21–27.
17. Особенности снотворного действия и фармакокинетики гемисукцината 3-оксифеназепам (препарат левана) / Т. А. Воронина, В. Б. Ларионов, Н. Я. Головенко, Л. Н. Неробкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 3–6.
18. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms / V. I. Pavlovsky, O. V. Tsybalyuk, V. S. Martynuk [et al.] // Neurophysiology. – 2013. – V. 45, № 5/6. – P. 427–432.
19. Кравченко И. А. Фармакологическая активность новых производных 1,4-бенздиазепина / И. А. Кравченко, И. Н. Радаева, Н. А. Жукова // Укр. наук-мед. мол. журн. – 2011. – № 4. – С. 60–62.

В. Б. Ларионов

Хіральність як фактор впливу на фармакокінетику похідних 1,4-бенздіазепіну

Значна кількість синтетичних лікарських засобів існує у вигляді суміші двох, а часто й більшого числа просторових ізомерів, що відрізняються за біологічною дією, тоді як вивчення фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей окремих ізомерів відкриває перспективні напрями вдосконалення вже відомих лікарських засобів. *Мета дослідження* – аналіз факторів хіральності окремих похідних 1,4-бенздіазепіну в контексті їхнього впливу на фармакокінетичні/фармакодинамічні властивості.

Аналіз впливу фармакокінетичних характеристик похідних 1,4-бенздіазепіну та їхніх метаболітів на фармакологічні властивості дозволяє запропонувати пошук перспективних сполук з селективною активністю серед їхніх стереоізомерів з хіральним центром у положенні «3» гетерокільця. На прикладі препарату «Левана» було продемонстровано органоспецифічність (різниця у величинах K_m) та високу швидкість гідролізу в мозку ($V_{max} = 19 \pm 4$ ммоль/дм³ · год · мг протеїну), а також різницю в прояві компонентів фармакологічного спектра «Левани» та продукту її гідролізу, що можуть бути наслідком стереоселективного характеру цього процесу.

Ключові слова: хіральність, похідні 1,4-бенздіазепіну, фармакокінетика, фармакологічна дія

В. Б. Ларионов

Хиральность как фактор влияния на фармакокинетику производных 1,4-бенздиазепина

Значительное количество синтетических лекарственных соединений существуют в виде смеси двух или более пространственных изомеров, различающихся своим биологическим действием, тогда как изучение фармакокинетических и фармакодинамических особенностей отдельных изомеров открывает перспективные направления улучшения уже известных лекарственных средств. *Цель исследования* – анализ факторов хиральности отдельных производных 1,4-бенздиазепина в контексте их влияния на фармакокинетические/фармакодинамические свойства.

Анализ влияния фармакокинетических характеристик производных 1,4-бенздиазепина и их метаболитов на фармакологические свойства позволяет предложить поиск перспективных соединений с селективной активностью среди их стереоизомеров с хиральным центром в положении «3» гетерокольца. На примере препарата «Левана» продемонстрирована органспецифичность (разница у величинах K_m) и высокая скорость гидролиза в мозге ($V_{max} = 19 \pm 4$ ммоль/(дм³ · ч · мг белка), а также разница в проявлении компонентов фармакологического спектра «Леваны» и продукта ее гидролиза, что может быть следствием стереоселективного характера этого процесса.

Ключевые слова: хиральность, производные 1,4-бенздиазепина, фармакокинетика, фармакологическое действие

V. B. Larionov

Chirality as the factor of influence on 1,4-benzodiazepine derivatives pharmacokinetics

A significant number of synthetic drugs exist as a mixture of two or more configurational isomers, which differ in their biological activity, and studying of pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of individual isomers represents promising possibilities to upgrade already known drugs. *The aim of the work* was the analysis of chirality factors of certain 1,4-benzodiazepine derivatives as background that influences on their pharmacokinetic/pharmacodynamic properties.

Analysis of pharmacokinetic properties of 1,4-benzodiazepine derivatives and their metabolites on pharmacological properties allows to offer perspective compounds with selective activity among their chiral stereoisomers with «3» heteroring position. With the drug «Levana» as example the organ-specific difference (difference in K_m values) and high hydrolysis rate in brain ($V_{max} = 19 \pm 4$ mmol/(dm³ · h · mg protein) was shown; there is also noted the difference in pharmacological spectrum of «Levana» and its hydrolysis product which may be due to stereoselectivity of this process.

Key words: chirality, 1,4-benzodiazepine derivatives, pharmacokinetics, pharmacological action

Надійшла: 17 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Ларіонов Віталій Борисович, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, буд. 86, Любодорфська дор., м. Одеса, 65080. Тел.: +38 0 48 765 94 02.
Електронна пошта: vitaliy.larionov@gmail.com